

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

На правах рукописи



КУЩ Светлана Олеговна

**НОВЫЕ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ
ПОЛИФТОРАЛКИЛ-3-ОКСОЭФИРОВ С α -МЕТИЛЕНКАРБОНИЛЬНЫМИ
СОЕДИНЕНИЯМИ И АМИНАМИ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2023

Работа выполнена в лаборатории медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук

Научный руководитель: доктор химических наук, член-корреспондент РАН, профессор,
САЛОУТИН Виктор Иванович

Официальные оппоненты: **ВАЦАДЗЕ Сергей Зурабович**, доктор химических наук, профессор, ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, г. Москва, заведующий лабораторией супрамолекулярной химии (№ 2);

ГЕЙН Владимир Леонидович, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой общей и органической химии;

БЕЛЬСКАЯ Наталия Павловна, доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, профессор кафедры технологии органического синтеза Химико-технологического института.

Защита состоится «26» июня 2023 года в 14:00 ч на заседании диссертационного совета УрФУ 1.4.06.09 по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»: <https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?d=12&rid=4709>.

Автореферат разослан «___» мая 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Мощным инструментом современного органического синтеза являются мультикомпонентные реакции, которые позволяют путем простого одnoreакторного исполнения получать новые соединения из доступных исходных реагентов. Эти превращения относятся к PASE методам, которые следуют принципам «зеленой химии». В известных мультикомпонентных реакциях 3-оксоэфиры, включая полифторалкилсодержащие аналоги, в основном, реагируют по α -метиленкетонному фрагменту. Примером этому являются циклизации Ганча и Биджинелли 3-оксоэфиров с альдегидами и аминами в пиридины или пиримидины. Сведения о применении метилкетонов вместо альдегидов в реакциях с полифторалкил-3-оксоэфирами и нуклеофильными реагентами ограничены одной публикацией научной группы проф. Салоутина В.И. о найденной автокатализируемой трехкомпонентной циклизации полифторалкил-3-оксоэфиров, метилкетонов и 1,2-диаминоэтанов в гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридоны,¹ которые при дегидратации образовывали *N*-функционализированные 4-полифторалкилпиридин-2-оны, проявившие высокое туберкулостатическое действие.² Эта находка и послужила предпосылкой для настоящих исследований.

Создание фторсодержащих карбо- и гетероциклов является привлекательной стратегией в разработке новых терапевтических средств различного фармакологического назначения. Высокая электроотрицательность и малый размер атомов фтора могут привести к заметным изменениям в биоактивности молекул. Введение атомов фтора в органические соединения способствует, например, увеличению их метаболической стабильности и липофильности, что облегчает проникновение фторсодержащих молекул через биологические мембраны. В связи с этим развитие новых эффективных подходов к синтезу фторсодержащих гетеро- и карбоциклов весьма актуально.

Цель диссертационной работы – разработка методов получения потенциально биоактивных фторсодержащих гетеро- и карбоциклических структур на основе новых мультикомпонентных реакций полифторалкил-3-оксоэфиров с α -метиленкарбонильными соединениями и аминами. В качестве карбонильной компоненты использованы нециклические и циклические α -метиленкетоны, а также α -метиленальдегиды. Ряд аминной компоненты в основном включал аммиак, первичные и вторичные амины, 1,2- и 1,3-диамины, 1,2- и 1,3-аминоспирты.

Для достижения заданной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Разработка трехкомпонентного подхода, основанного на циклизации полифторалкил-3-оксоэфиров с α -метиленкетонами и *N*-моно-, *N,N*- и *N,O*-динуклеофилами, к получению производных пиридона, его гетероаннелированных аналогов и аминокетоксенонов.
2. Исследование трехкомпонентных реакций трифторацетоуксусного эфира с циклокетонами и *N*-моно-, *N,N*- и *N,O*-динуклеофилами как нового метода синтеза би-, три- и тетрациклических пиридонов.
3. Изучение многокомпонентных реакций полифторалкил-3-оксоэфиров с α -метиленсодержащими альдегидами и *N,N*-динуклеофилами.
4. Поиск биологически активных веществ в ряду синтезированных соединений.

Научная новизна и теоретическая значимость исследования заключается в разработке мультикомпонентных реакций полифторалкил-3-оксоэфиров с α -метиленкарбонильными соединениями и аминами как универсального нового синтетического подхода, позволяющего в результате сочетаний исходных реагентов в различных комбинациях в зависимости от их строения образовывать разнообразные гетеро-, карбоциклические или открытоцепные структуры, включая ранее неизвестные. При этом мультикомпонентные реакции с α -метиленкетонами и нуклеофилами проходят по 1,3-

¹ M.V. Goryaeva [et al.] // Eur. J. Org. Chem. 2015, 6306

² M.V. Goryaeva [et al.] // Eur. J. Org. Chem. 2017, 3986

дикарбонильному фрагменту, и ранее такой маршрут циклизаций для 3-оксоэфиров не был описан, его реализация стала возможной благодаря высокой электрофильности карбонильной группы при электроноакцепторном полифторалкильном заместителе, в результате чего формируется альдол в качестве ключевого интермедиата. Обнаруженный подход отвечает принципам PASE методологии и является автокатализируемым за счет активирующего влияния аминной компоненты на карбонильные реагенты.

Предложен неизвестный ранее метод синтеза 4-полифторалкилпиридин-2-онов на основе циклизации 3-оксоэфиров, α -метиленкетонс и ацетата аммония. Превосходством данного метода является его простота, доступность исходных реагентов, одnoreакторное исполнение и возможность широкого варьирования заместителей. Обнаружено изменение пути циклизации в реакциях полифторалкил-3-оксоэфиров и α -метиленкетонс с первичными и вторичными моноаминами, приводящее в безводных условиях к образованию 3-амино-5-полифторалкилциклогексенонс, дегидратацией которых получены труднодоступные 3-амино-5-трифторметилфенолы, тогда как в присутствии воды происходит конкурентный синтез аммониевых солей гидроксикетокрбоксилатов. Найдено, что замена моноаминов на 1,2- и 1,3-диаминаы позволяет синтезировать полифторалкилзамещенные гексагидроимидазо-[1,2-*a*]пиридин-5-оны, октагидропиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-оны и тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-оны. В отличие от этого диаминаы с длинной полиметиленовой цепью вовлечь в трехкомпонентные реакции не удалось, однако путем двухкомпонентного подхода через альдоли получены бис-циклогексенонс. Установлено, что циклизации с 1,2-аминоспиртами формируют гексагидрооксазоло[3,2-*a*]пиридин-5-оны, а с 1,3-аминоспиртами – гексагидропиридо[2,1-*b*][1,3]оксазин-6-оны или циклогексенонс с аминоспиртовым остатком в зависимости от условий.

Впервые для синтеза производных хинолона или его циклопентановых аналогов предложено использовать реакции 3-оксоэфиров с циклокетонами и аммиаком или моноаминами. Превращения 3-оксоэфиров и циклокетонс с динуклеофилами приводят к формированию пиридоаннелированных три- и тетрациклово, являющихся гетероаналогами асцидиевых алкалоидов, восемь из которых имеют ранее неопиcанное гетероциклическое строение. При этом превращения с аминоспиртами имеют более сложный характер, так как в ряде случаев выделены бициклические циклопента[*b*]пиридин-2-оны и хинолин-2-оны.

Впервые показано, что реакции 3-оксоэфиров с диаминами и α -метиленальдегидами могут проходить тремя конкурентными путями в зависимости от фторированного остатка 3-оксоэфира и типа амина, что позволяет получать азо(азино)пиридины с различной степенью насыщенности. Для реакций с альдегидами предложен енаминовый механизм. В отличие от превращений с метиленкетонами они проходят преимущественно с участием метиленового центра оксоэфира и последующим вовлечением в циклизацию одной их карбонильных групп. Циклизации по этому пути являются четырехкомпонентными, так как альдегиды претерпевают альдольно-кротоновую конденсацию в α,β -непредельные производные, что подтверждено трехкомпонентными синтезами на основе кротонового альдегида. При циклизации по этоксикарбонильной группе происходит внутримолекулярный 1,5-гидридный сдвиг, вследствие чего в результирующих гетероциклах присутствует полифторспиртовая группа.

Практическая значимость работы

Предложены простые удобные синтетические методики для получения фторсодержащих карбо- и гетероциклово различных классов, таких как 2-пиридонс, 3-аминоциклогексенонс, 3-аминофенолы, пиридо[1,2-*a*]пиримидиноны, пиридо[2,1-*b*]хиназолиноны, имидазо[1,2-*a*]пиридины, оксазоло[3,2-*a*]пиридиноны, пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазиноны, хинолиноны, циклопента[*b*]имидазо[1,2-*a*]пиридиноны, имидазо[2,1-*j*]хинолиноны, циклопента[2,3]пиридо[1,2-*a*]пиримидиноны, пиримидо[2,1-*j*]хинолиноны, циклопента[2,3]-пиридо[2,1-*b*]хиназолиноны, хинолино[8 α ,1-*b*]хиназолиноны, циклопента[*b*]оксазоло[3,2-*a*]пиридиноны, циклопента[*b*]пиридиноны, оксазоло[2,3-*j*]хинолиноны, циклопента[2,3]-пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазиноны и оксазино[2,3-*j*]хинолиноны, представляющие интерес для

биологического тестирования. В ряду соединений, переданных на испытания, найдены вещества с противоопухолевой, антибактериальной, антимикотической, анальгетической и противовирусной активностью.

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных источников и направленном органическом синтезе. Строение синтезированных соединений подтверждено применением комплекса методов физико-химического анализа (элементный анализ, масс-спектрометрия высокого разрешения, ИК, ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C спектроскопия, 2D ^1H - ^{13}C HSQC и HMBC, 2D ^1H - ^1H NOESY, ГХ-МС, PCA), выполненных с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП «САОС») ИОС УрО РАН.

Степень достоверности результатов обеспечена применением современного оборудования и методик обработки результатов экспериментов, воспроизводимостью экспериментальных результатов. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся на сертифицированных и поверенных приборах ЦКП «САОС».

Положения, выносимые на защиту:

- результаты по изучению мультикомпонентных реакций полифторалкилзамещенных 3-оксоэфиров с α -метиленкарбонильными соединениями и различными аминами;
- результаты тестирования биологической активности синтезированных соединений.

Личный вклад соискателя состоит в поиске и систематизации литературных данных по мультикомпонентным синтезам на основе 3-оксоэфиров, метиленкарбонильных и нуклеофильных реагентов, планировании и проведении экспериментов, в анализе и интерпретации полученных результатов и в подготовке публикаций на их основе.

Апробация результатов диссертационной работы. Основные результаты диссертационной работы доложены на VIII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2019), Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2020; Сочи, 2021), Международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020), VII Всероссийской конференции с международным участием «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2022).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект № 21-13-00390) и проектов РФФИ (№ 18-03-00342 и № 20-33-90261).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 8 статей опубликованы в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и входящих в международные базы Scopus и Web of Science, и 5 тезисных докладов на всероссийских и международных конференциях.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа общим объёмом 254 страницы состоит из трех основных глав: аналитического обзора литературы, обсуждения результатов и экспериментальной части, а также оглавления, введения, заключения, списка литературы и условных сокращений. Работа содержит 336 ссылок на литературные источники, 26 таблиц, 97 схем и 22 рисунка.

Благодарности. Автор благодарит руководство ИОС УрО РАН д.х.н. Вербицкого Е.В., акад. Чупахина О.Н., акад. Чарушина В.Н.; научного руководителя чл.-корр. Салоутину В.И. за руководство и обсуждение результатов; к.х.н. Горяеву М.В. за всестороннее и неоценимое содействие в исследованиях; д.х.н. Бургарт Я.В. за наставления и помощь в работе; коллегам из лаборатории фторорганических соединений за ценные советы и дискуссии; сотрудникам ЦКП «САОС» под руководством к.х.н. Кодесса М.И. за проведение физико-химических исследований. Автор также благодарит к.х.н. Красных О.П., д.б.н. Зарубаева В.В., к.б.н. Штро А.А., д.м.н. Евстигнееву Н.П. и к.б.н. Герасимову Н.А. за биологические исследования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность исследования, сформулированы цели, показана научная новизна и практическая значимость работы. В **литературном обзоре (глава 1)** рассмотрены оригинальные источники по многокомпонентным реакциям

трифторацетоуксусного эфира (ТФАУЭ) с карбонильными (альдегидами и кетонами) и нуклеофильными реагентами. В главе 2 приводятся основные результаты исследования с обсуждением оптимизации реакционных условий, строения соединений, предполагаемых механизмов их образования и их биологической активности. В экспериментальной части (глава 3) представлены методики синтеза, описание спектральных данных полученных соединений, использованное оборудование.

Глава 2. Результаты и обсуждение

2.1 Мультикомпонентные реакции полифторалкил-3-оксоэфиров и метилкетонов с моно- и динуклеофилами

Первая задача работы посвящена исследованию трехкомпонентных реакций полифторалкил-3-оксоэфиров и метилкетонов с использованием в качестве аминной компоненты аммиака / моноклеофилов (первичных и вторичных аминов) / динуклеофилов (1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,6-, 1,8-диаминов и 1,2-, 1,3-аминоспиртов), в результате чего могут быть предложены новые методы синтеза полифторалкилсодержащих карбо- и гетероциклов.

2.1.1 Реакции полифторалкил-3-оксоэфиров с метилкетонами и аммиаком: синтез 4-полифторалкил-2-пиридонов

Сначала изучены трехкомпонентные реакции полифторалкил-3-оксоэфиров **1**, метилкетонов **2** и аммиака **3**, в результате чего могут быть предложены новые способы получения пиридин-2-онов, производные которых широко востребованы как реагенты, лиганды в Pd-катализируемых синтезах и биоактивные вещества.

Исследования были начаты с введения водного аммиака **3a** в реакцию с ТФАУЭ **1a** и метилкетонами **2a-c**. За ходом этих реакций и последующих превращений, проводимых в данной работе, наблюдали с помощью ГХ-МС и спектроскопии ЯМР ¹⁹F. Применение последнего метода особенно удобно, поскольку все CF₃-содержащие интермедиаты и продукты имеют характерные сдвиги ядер фтора (для **1a** – δ 88.54 м.д., **4a** – δ 81.94 м.д., **5a** – δ 80.74 м.д., **6a** – δ 97.13 м.д.). Анализ показал, что реакции с водным аммиаком останавливаются на стадии формирования 3-гидрокси-5-оксоэфиров (альдолей) **4** и только упаривание реакционной массы позволило в случае алкилметилкетонов **2a-c** выделить дигидропиридин-2-оны **5a-c** с примесью (~5–10%) пиридин-2-онов **6a-c** (Схема 1). Дегидратация этой смеси эффективно осуществлена в толуоле с *n*-толуолсульфокислотой.

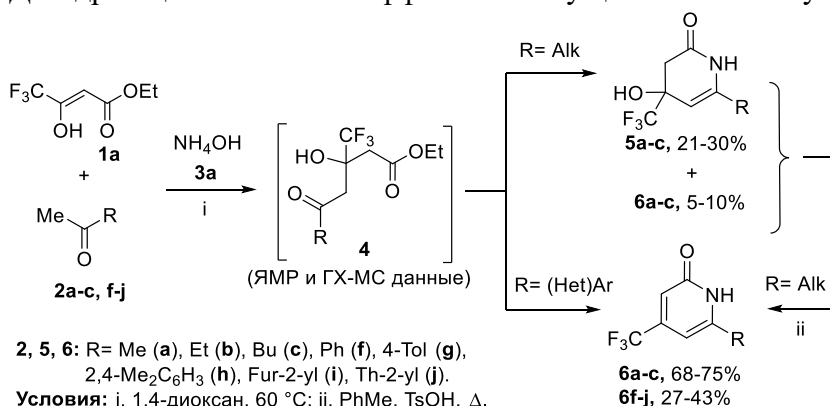


Схема 1

В отличие от превращений с алкилметилкетонами **2a-c**, реакции с (гет)арилметилкетонами **2f-j** в аналогичных условиях приводили сразу к пиридонам **6f-j**. Вероятно, пиридоны с сопряженным (гет)арильным заместителем, имеют более низкую энергию дегидратации, что обуславливает легкость их формирования.

Далее вместо водного аммиака **3a** опробовано применение ацетата аммония **3b** на примере реакции ТФАУЭ **1a** и ацетона **2a** в присутствии триэтиламина, необходимого для перевода соли в основание. Варьирование условий показало, что оптимальным для образования пиридона **6a** является нагревание в 1,4-диоксане. Эти условия использованы далее для реакций 3-оксоэфиров **1a-d** и ацетата аммония **3b** с метилкетонами **2a-l**, в результате чего получена серия 4-(полифторалкил)пиридин-2-онов **6a-q** с выходами 23–81% (Схема 2). Снижение выходов наблюдалось для полифторалкильных производных **6m-q**. Из реакции с бутан-2-оном **2b** кроме пиридона **6b** выделен минорный 5,6-диметилзамещенный гетероцикл **8**, образующийся в результате конкурентного взаимодействия метиленовой группы этильного фрагмента кетона **2b** с трифторацетильным фрагментом ТФАУЭ **1a**.

Метилзамещенный пиридон **6a** способен присоединять еще одну молекулу эфира **1a**, давая пиридон **7**. Отметим, что пиридоны **6a,f,g,j** были ранее получены другими методами, которые многостадийны и требуют труднодоступных реагентов.³

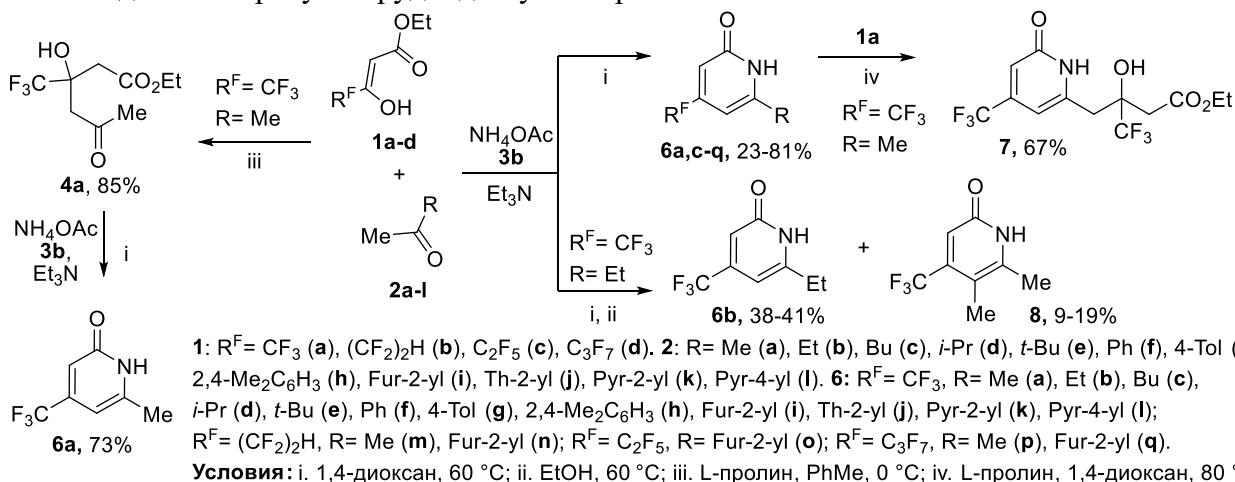


Схема 2

Для подтверждения предположения о формировании гидроксиэфира **4** как ключевого интермедиата в трехкомпонентной циклизации получен альдоль **4a**, дальнейшее нагревание которого с ацетатом аммония **3b** в 1,4-диоксане привело к пиридону **6a**.

При исследовании строения пиридонов **5–8** отдельное внимание было уделено лактам-

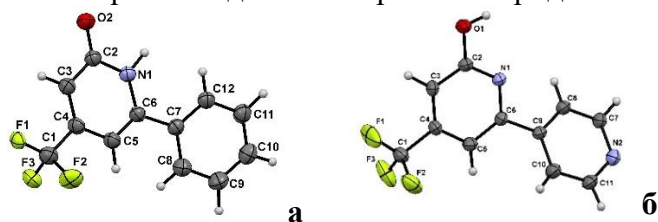


Рисунок 1 – Общий вид молекул соединений **6f** (a) и **6l** (б) по данным РСА

лактимной таутомерии, которая может быть свойственна 2-пиридонам. Путем сравнения ИК-спектров, измеренных для твердых состояний и растворов, такая таутомерия обнаружена только для 4-(пиридинил)пиридона **6l**. Строение пиридонов **6f** и **6l** подтверждено данными РСА (Рис. 1а,б).

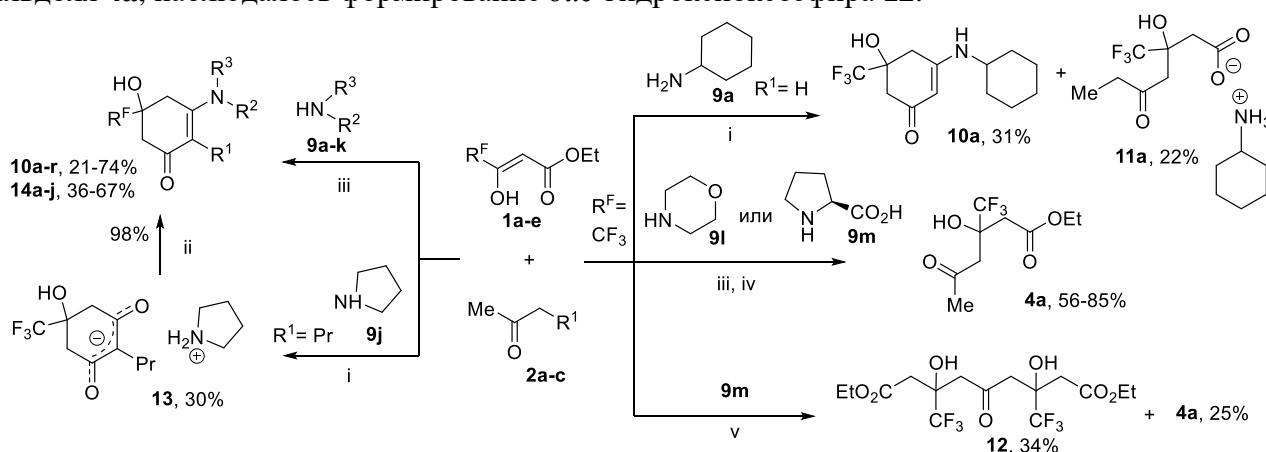
2.1.2 Реакции полифторалкил-3-оксоэфиров и метилкетонов с моноаминами: синтез 3-аминозамещенных 5-полифторалкилциклогексен-1-онов

Далее в реакцию 3-оксоэфиров **1a–e** с метилкетонами **2a–c** были введены первичные и вторичные амины **9a–m** вместо аммиака **3**. При этом можно ожидать образование не только *N*-замещенных пиридонов по типу **6**, но и аминциклогексенонов, на основе производных которых создан большой ряд антиконвульсантов, супрессантов антагонистов провоспалительных цитокинов, антагонистов хемокиновых рецепторов и модуляторов ГАМК_A-рецепторов. Однако до сих пор удобный метод синтеза полифторалкилсодержащих аминциклогексенонов не разработан.

Варьирование условий реакции ТФАУЭ **1a** с ацетоном **2a** и циклогексиламинем **9a** показало, что основными продуктами в этих превращениях являются аминциклогексенон **10a** и аммониевая соль **11a** (Схема 3). Наилучшая конверсия в целевой карбоцикл **10a** достигнута при добавлении к реакционной массе цеолитов в безводном этаноле, тогда как присутствие даже следовых количеств воды способствовало образованию аммониевой соли **11a**. В оптимизированных условиях реакцией эфиров **1a–e** с метилкетонами **2a–c** и аминами **9a–k** получены 3-аминозамещенные циклогекс-2-еноны **10a–r** и **14a–j**. Из реакции ТФАУЭ **1a** с 2-гексаноном **2c** и пирролидином **9j** в EtOH (95%) без цеолитов выделена соль циклогексан-1,3-диона **13**, которая при кипячении в EtOH трансформировалась в циклогексенон **14j** (Схема 3). Вовлечь морфолин **9l** и пролин **9m** в синтез карбоциклов **10** не удалось, они только катализировали альдольную конденсацию ТФАУЭ **1a** с ацетоном **2a** с образованием

³ Pitman-Dunn S.P. // J. Heterocycl. Chem. 1969, 6, 223; Bai D. [et. al] // Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 130, 6743

гидроксиоксоэфира **4a**. При нагревании реакции эфира **1a**, ацетона **2a** и пролина **9m**, помимо альдоля **4a**, наблюдалось формирование бис-гидроксиоксоэфира **12**.



1: R^F = CF₃ (a), (CF₂)₂H (b), C₂F₅ (c), C₃F₇ (d), CF₂H (e). **2**: R¹ = H (a), Me (b), Pr (c). **9**: R² = H, R³ = *c*-Hex (a), *c*-Pr (b), C₈H₁₇ (c), C₁₂H₂₅ (d), (CH₂)₂NMe₂ (e), Bn (f), CH₂C₆H₄F-4 (g), CH₂C₆H₃(MeO)₂ (h), furfuryl (i); R²+R³ = pyrrolidinyl (j), piperidinyl (k).

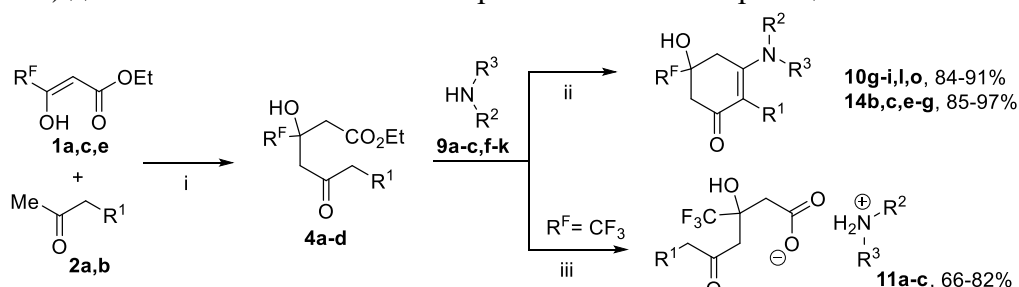
10: R¹ = H, R^F = CF₃, R² = H, R³ = *c*-Hex (a), *c*-Pr (b), C₈H₁₇ (c), C₁₂H₂₅ (d), (CH₂)₂NMe₂ (e), Bn (f), CH₂C₆H₄F-4 (g), CH₂C₆H₃(MeO)₂ (h), furfuryl (i); R²+R³ = pyrrolidinyl (j), piperidinyl (k); R^F = CF₂H, R² = H, R³ = *c*-Hex (l); R²+R³ = pyrrolidinyl (m); R^F = C₂F₅, R² = H, R³ = (CH₂)₂NMe₂ (n); R²+R³ = pyrrolidinyl (o); R^F = (CF₂)₂H, R² = H, R³ = *c*-Hex (p), R²+R³ = pyrrolidinyl (q); R^F = C₃F₇, R²+R³ = pyrrolidinyl (r).

14: R^F = CF₃, R¹ = Me, R² = H, R³ = *c*-Hex (a), *c*-Pr (b), C₈H₁₇ (c), (CH₂)₂NMe₂ (d), Bn (e), CH₂C₆H₄F-4 (f), furfuryl (g); R²+R³ = pyrrolidinyl (h); R¹ = Pr, R² = H, (CH₂)₂NMe₂ (i); R²+R³ = pyrrolidinyl (j).

Условия: i. EtOH (95%), 25 °C; ii. безв. EtOH, Δ; iii. безв. EtOH, цеолиты, 25 °C; iv. L-пролин, PhMe, 0 °C; v. L-пролин, PhMe, Δ.

Схема 3

Для подтверждения альдольного механизма реакций с моноаминами синтезированы альдоли **4a-d** взаимодействием 3-оксоэфиров **1a,c,e** и метилкетонов **2a,b** при катализе L-пролином (Схема 4). Циклизации альдолей **4a-d** с аминами **9a-c,f-j** в оптимизированных условиях позволили получить аминоциклогексеноны **10** и **14** с более высокими выходами по сравнению с трехкомпонентным методом. Проведение реакций альдолей **4a,b** с аминами **9a,k** в EtOH (95%) дало соли **11a-c** аналогично трехкомпонентным реакциям.



1: R^F = CF₃ (a), C₂F₅ (c), CF₂H (e). **2**: R¹ = H (a), Me (b). **4**: R^F = CF₃, R¹ = H (a), Me (d); R^F = CF₂H, R¹ = H (b); R^F = C₂F₅, R¹ = H (c). **9**: R³ = H, R² = *c*-Hex (a), *c*-Pr (b), C₈H₁₇ (c), Bn (f), CH₂C₆H₄F-4 (g), CH₂C₆H₃(OMe)₂ (h), furfuryl (i); R²+R³ = pyrrolidinyl (j), piperidinyl (k). **10**: R^F = CF₃, R¹ = H, R² = H, R³ = CH₂C₆H₄F-4 (g), CH₂C₆H₃(MeO)₂ (h), furfuryl (i); R^F = CF₂H, R² = H, R³ = *c*-Hex (l); R^F = C₂F₅, R²+R³ = pyrrolidinyl (o); R^F = (CF₂)₂H, R² = H, R³ = *c*-Hex (p), R²+R³ = pyrrolidinyl (q); R^F = C₃F₇, R²+R³ = pyrrolidinyl (r). **14**: R^F = CF₃, R¹ = Me, R² = H, R³ = *c*-Pr (b), C₈H₁₇ (c), Bn (e), CH₂C₆H₄F-4 (f), furfuryl (g). **11**: R¹ = R² = H, R³ = *c*-Hex (a), R¹ = Me, R² = H, R³ = *c*-C₆H₁₁ (b), R¹ = Me, R²+R³ = piperidinyl (c).

Условия: i. L-пролин, PhMe, 0 °C; ii. безв. EtOH, цеолиты, 25 °C; iii. 95% EtOH, 25 °C.

Схема 4

В результате дегидратации аминоциклогексенонов **10a-d,f,j** при кипячении в толуоле в присутствии кислотного катализатора (*n*-толуолсульфокислота или 20%-ная серная кислота) получены 3-аминозамещенные-5-трифторметилфенолы **15a-f** (Схема 5).

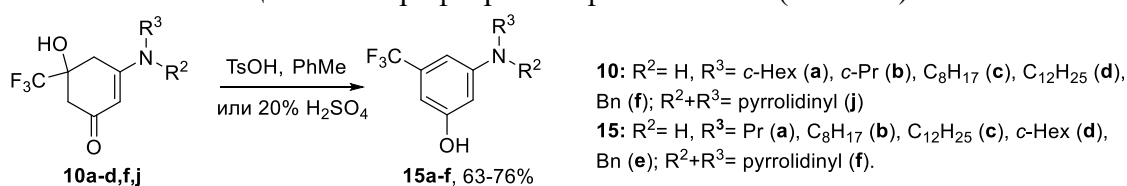


Схема 5

10: R² = H, R³ = *c*-Hex (a), *c*-Pr (b), C₈H₁₇ (c), C₁₂H₂₅ (d), Bn (f); R²+R³ = pyrrolidinyl (j)

15: R² = H, R³ = Pr (a), C₈H₁₇ (b), C₁₂H₂₅ (c), *c*-Hex (d), Bn (e); R²+R³ = pyrrolidinyl (f).

Наблюдаемые в спектрах ЯМР ^{19}F карбоциклов **10a–k**, **14a–j** синглетные сигналы при $\delta \sim 80.18\text{--}80.83$ м.д. характерны для CF_3 -групп при sp^3 -гибризованном атоме C5. В спектрах ЯМР ^1H циклогексенонов **10**, **14** присутствуют две АВ системы метиленовых протонов H4 и H6 ($\delta \sim 2.12\text{--}2.55$ и $2.32\text{--}3.03$ м.д.). Спектр ЯМР ^{13}C содержит характеристичные сигналы карбонильного C1 ($\delta 186.69\text{--}190.19$ м.д.) и двух метиленовых C4 ($\delta 30.02\text{--}34.03$) и C6 ($\delta 40.20\text{--}45.00$ м.д.) атомов углерода. Строение карбоцикла **10e** и соли **13** подтверждено РСА (Рис. 2а,б).

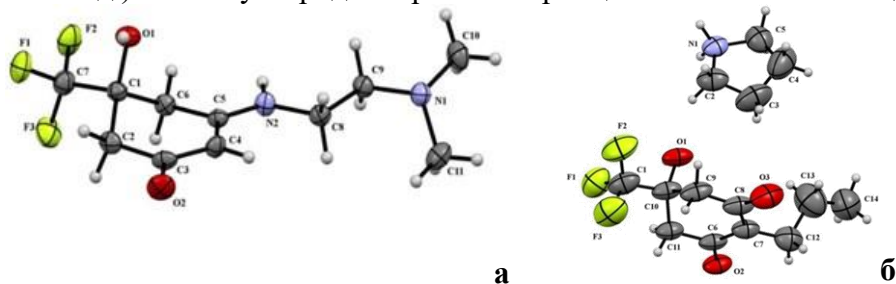
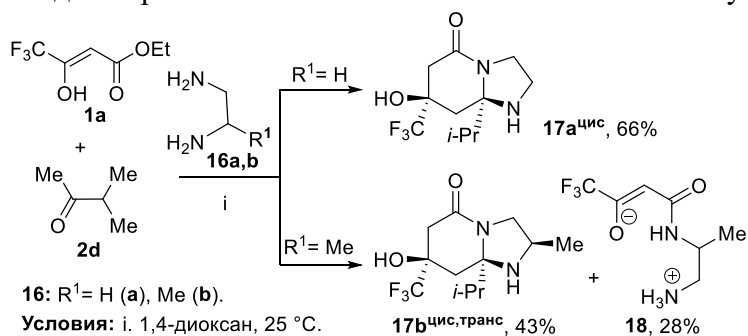


Рисунок 2 – Общий вид молекул соединений **10e** (а) и **13** (б) по данным РСА

2.1.3 Реакции полифторалкил-3-оксоэфиров, метилкетонов с диаминами: синтез полифторалкилированных пиридоаннелированных имидазолов, пиримидинов, хиназолинов и бис-циклогексенонов

Как отмечалось во введении, предпосылкой для этой работы стала найденная трехкомпонентная циклизация полифторалкил-3-оксоэфиров **1**, метилкетонов **2** и 1,2-диамина **16a,b** в гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридоны. Для установления границ применимости этих циклизаций проверена возможность использования помимо 1,2-диамина **16a,b** еще и 1,3-диамина **16c**, **20** и диамина **16d–f** с более длинной полиметиленовой цепью, результатом чего могут быть пиридоаннелированные гетероциклы или бис-циклогексеноны. Перспективность синтеза новых имидазо[1,2-*a*]пиридинов и пиридо[1,2-*a*]пиримидинов обусловлена созданием на их основе широкого ряда лекарственных препаратов. Пиридо[2,1-*b*]хиназолиновый каркас входит в структуры природных алкалоидов.

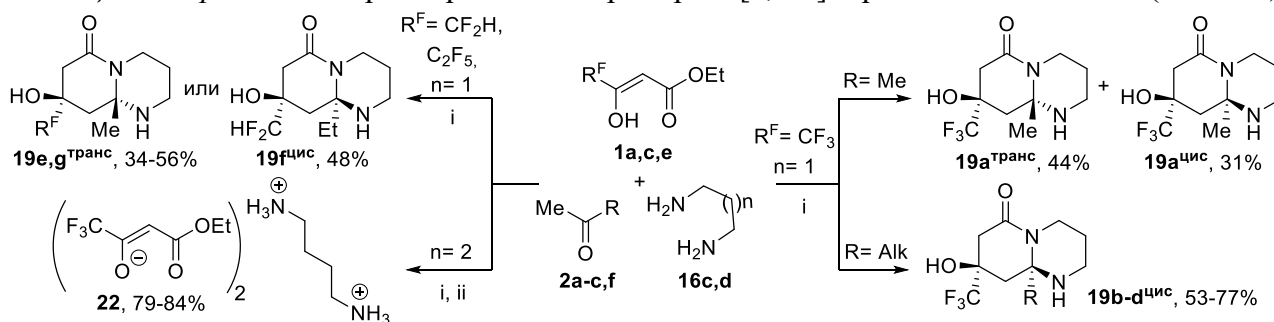
Найдено, что в отличие от ранее изученных циклизаций с алкилметилкетонами **2a–c** введение разветвленного метилкетона – 3-метил-2-бутанона **2d** в реакции с ТФАУЭ **1a** и 1,2-



диаминами **16a,b** приводит к образованию одного диастереомера гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-она **2.17a^{цис}** или **2.17b^{цис,транс}** (Схема 6). Однако из реакции с 1,2-диаминопропаном **16b** выделен побочный продукт – амид **18**. Реакция эффективно проходила в диоксане при комнатной температуре.

Схема 6

Поиск условий для реакции 1,3-диамина **16c** с ТФАУЭ **1a** и ацетоном **2a** показал, что выдерживание в 1,4-диоксане оптимально и для этих превращений, но при этом образуется смесь *цис*- и *транс*-диастереомеров октагидропиридо[1,2-*a*]пириимидин-6-онов **19a** (Схема 7).



1: R^F = CF₃ (а), C₂F₅ (с), CF₂H (е). 2: R = Me (а), Et (б), Bu (с), Ph (ф). 16: n = 1 (с), 2 (д). 19: R^F = CF₃, R = Me (а), Et (б), Bu (с), Ph (д); R^F = CF₂H, R = Me (е), Et (ф); R^F = C₂F₅, R = Me (г). Условия: i. 1,4-диоксан, 25 °С; ii. безв. EtOH, цеолиты, 25 °С.

Схема 7

Замена ацетона **2a** на алкилметилкетоны **2b,c,f** или использование HCF_2 - и C_2F_5 -замещенных эфиров **1c,e** увеличивала стереоселективность циклизации, приводя к образованию одного диастереомера **19b-g** в каждом случае (Схема 7).

Циклизации 2-(аминометил)анилина **20** с 3-оксоэфирами **1a,c,e** и метилкетонами **2a-c,f** позволили получить тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-оны **21a-f** (Схема 8). При этом превращения проходили региоспецифично, но не были стереоселективными, так как в случае с алкилметилкетонами **2a-c** образовывалась смесь *цис*- и *транс*-диастереомеров пиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-онов **21a-c**. Использование в реакции ацетофенона **2f** или HCF_2 - и C_2F_5 -оксоэфиров **2e,c** приводило к увеличению стереоселективности и формированию только *цис*-диастереомеров **21d-f**.

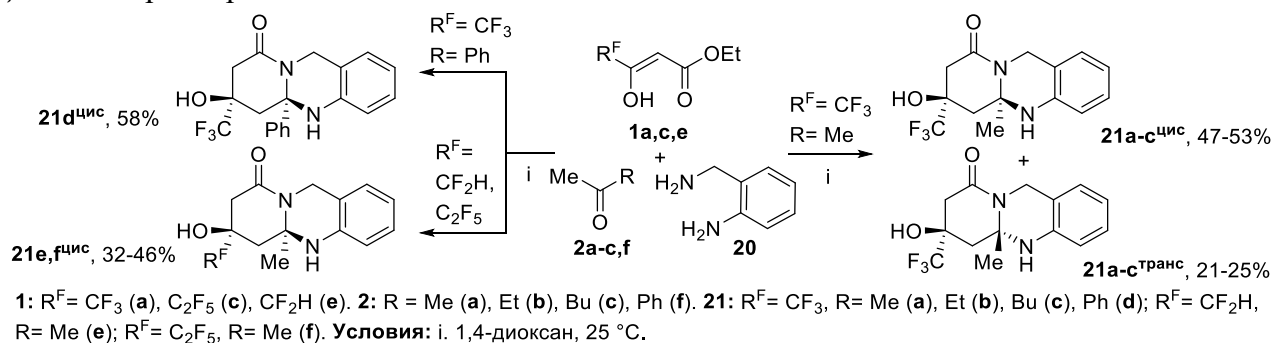


Схема 8

При замене диаминопропана **16c** на более длинный 1,4-диаминобутан **16d**, в трехкомпонентной реакции с ТФАУЭ **1a** и ацетоном **2a**, основным продуктом становилась аммониевая соль **22** (Схема 7), которая образовывалась из амина **16d** и ТФАУЭ **1a** без участия метилкетонной компоненты **2a**. Однако благодаря двухкомпонентному подходу через предварительное получение альдоля **4a** (Схема 4), 1,4-диаминобутан **16d** и его аналоги (1,6-диаминогексан **16e**, 1,8-диаминооктан **16f**) удалось вовлечь в реакцию образования бисциклогексенонов **23a-c** (Схема 9), в этом случае диамины **16d-f** реагировали как моноамины. При этом формирования бициклов не наблюдалось, хотя альдол **4a** циклизовался с 1,3-диаминопропаном **16c** в гетероцикл **19a**, аналогичный полученному по трехкомпонентному методу.

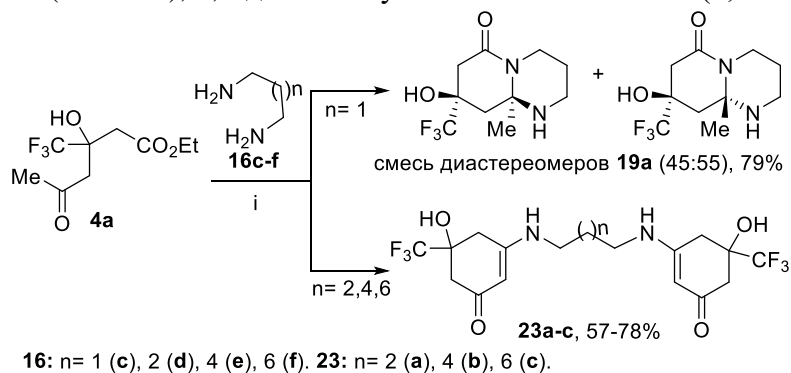


Схема 9

Нам удалось подобрать условия для разделения диастереомеров в каждом случае. Пространственное строение гетероциклов **17**, **19**, **21** установлено на основании данных ЯМР спектроскопии. Так, с помощью корреляций ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC для соединений **17a,b**, **19a-g** и **21a-f** были отнесены сигналы ^1H и ^{13}C в ЯМР спектрах. Относительную конфигурацию заместителей в стереоцентрах определяли гомоядерными 2D ^1H - ^1H NOESY экспериментами. Для *транс*-изомеров структур **17**, **19** и **21** в спектрах NOESY наблюдался кросс-пик между протоном ОН-группы и протонами заместителя при узловом атоме углерода. Относительная конфигурация *цис*-изомеров **17**, **19** и **21** была установлена на основе набора других корреляций ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО), в частности, кросс-пиков между H9(б)eq и как ОН, так и NH, H(R) и H9(б)ax . Экваториальные или псевдоэкваториальные протоны метиленовых групп пиридинового цикла в соединениях **17**, **19** и **21** идентифицировали по дальним константам спин-спинового взаимодействия $^4J_{\text{HH}} = 3.0$ – 3.7 Гц, что характерно для *W*-расположения атомов. Аксиальные или псевдоаксиальные протоны установлены благодаря интенсивным корреляциям ЯЭО.

Для пары пиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-онов **21b**^{транс} и **21b**^{цис} выполнен РСА, который подтвердил их диастереомерное строение (Рис. 3а,б).

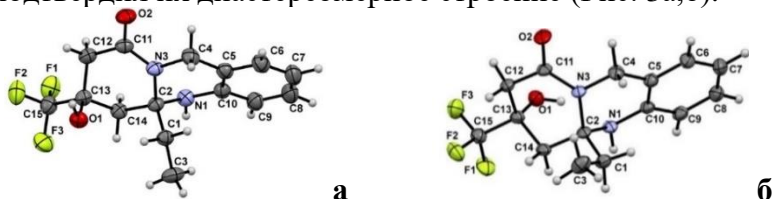


Рисунок 3 – Общий вид молекул соединений **21b**^{транс} (а), **21b**^{цис} (б) по данным РСА

2.1.4 Реакции полифторалкил-3-оксоэфиров и метилкетонов с аминоспиртами: синтез пиридоаннелированных оксазациклов и циклогексенонов, функционализированных аминспиртовым фрагментом

Далее в качестве динуклеофильной компоненты использованы 1,2- и 1,3-аминоспирты, содержащие два неэквивалентных реакционных центра, благодаря чему они могут реагировать как *N,O*-динуклеофилы, образуя бициклические оксазолопиридины и пиридооксазины, или как *N*-мононуклеофилы, генерируя циклогексеноновое ядро. Среди оксазолопиридонов и пиридооксазинов найдены противовоспалительные, противоопухолевые, антибактериальные, антигипертензивные и спазмолитические агенты.

Варьирование условий для реакции ТФАУЭ **1a**, ацетона **2a** и аминоэтанола **24a** позволило выбрать для стереоселективного синтеза *транс*-изомера гексагидрооксазоло[3,2-*a*]пиридин-5-она **25a** в качестве растворителя 1,4-диоксан, а для получения *цис*-изомера – этанол, хотя и в этих условиях образовывался *транс*-изомер (Схема 10). Тенденция преимущественного формирования *транс*-изомеров в 1,4-диоксане и смеси диастереомеров в безводном этаноле сохранялась и для реакций аминоэтанола **24a** с другими алкилметилкетонами **2b,c**. В отличие от этого реакция с 3-метил-2-бутанолом **2d** давала два диастереомера оксазолопиридинона **25d** в 1,4-диоксане, а в случае ацетофенона **2f** основным продуктом становился *цис*-диастереомер **25e** независимо от условий. Реакции с HCF_2 - и C_2F_5 -замещенными эфирами **1c,e** в 1,4-диоксане приводили к *транс*-изомерам **25f,g**, а в этаноле сильно осмолялись. Нам удалось выделить только *цис*-изомер **25g** в смеси 38:62 % с **25g**^{транс} из реакции C_2F_5 -замещенного эфира **1c** (Схема 10).

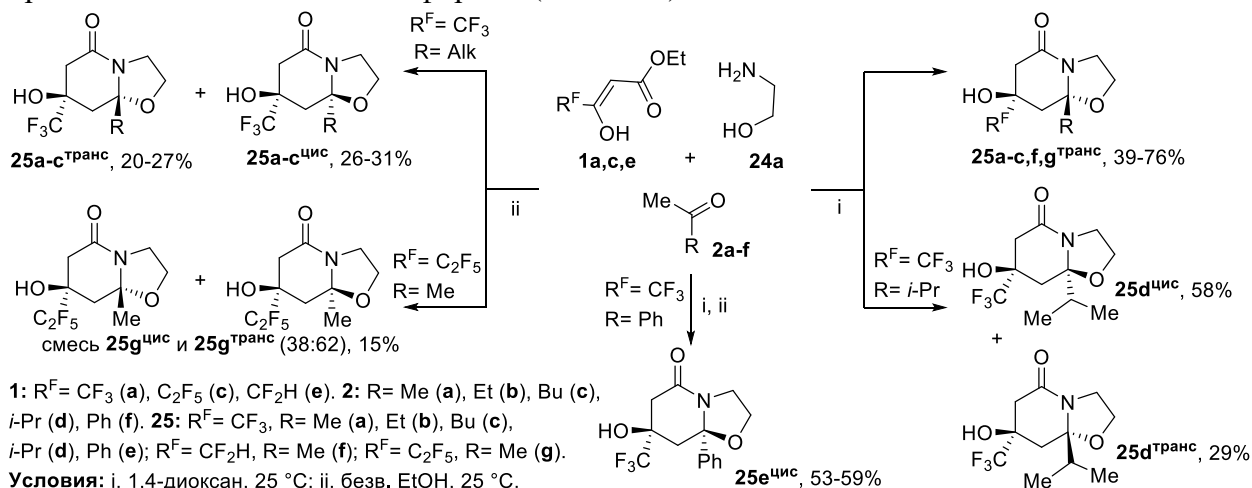
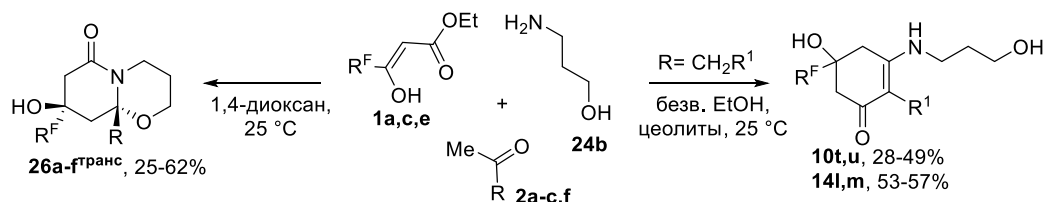


Схема 10

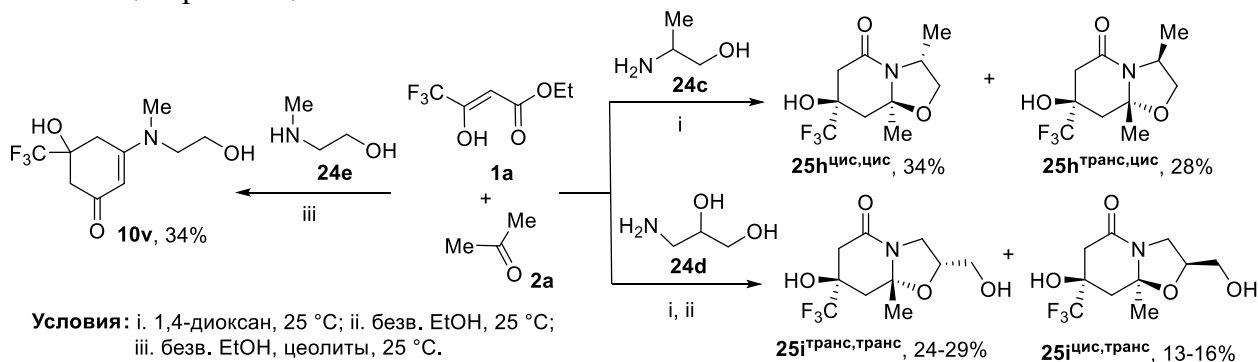
Циклизации эфиров **1a,c,e** и метилкетонов **2a-c,f** с 3-амино-1-пропанолом **24b** в 1,4-диоксане протекали с образованием одного диастереомера гексагидропиридо[2,1-*b*][1,3]-оксазин-6-она **26a-f**^{транс}. Однако в безводном этаноле с цеолитами получены циклогексеноны **10t,u**, **14l,m** (Схема 11) в отличие от реакций с аминоэтаноном **24a**.



1: R^F = CF₃ (**a**), C₂F₅ (**c**), CF₂H (**e**). **2:** R = Me (**a**), Et (**b**), Bu (**c**), Ph (**f**). **26:** R^F = CF₃, R = Me (**a**), Et (**b**), Bu (**c**), Ph (**d**); R^F = CF₂H, R = Me (**e**); R^F = C₂F₅, R = Me (**f**). **10:** R¹ = H, R^F = CF₃ (**t**), R^F = C₂F₅ (**u**). **14:** R^F = CF₃, R¹ = Me (**l**), R¹ = Pr (**m**).

Схема 11

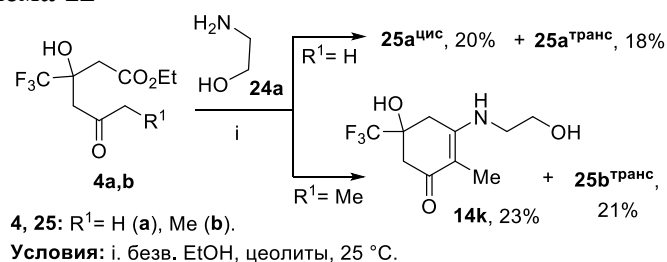
В трехкомпонентные реакции были введены также аминспирты **24c–e** с заместителями, которые могли бы повлиять на результат этих превращений. Использование (±)-2-амино-1-пропанола **24c** в реакции с ТФАУЭ **1a** и ацетоном **2a** в 1,4-диоксане приводило к образованию *цис,цис*- и *транс,цис*-диастереомеров бицикла **25h** (Схема 12). (±)-3-Амино-1,2-пропандиол **24d** может реагировать с ТФАУЭ **1a** и ацетоном **2a** как 1,2- или 1,3-аминоспирт. Однако независимо от условий получены *транс,транс*- и *цис,транс*-изомеры гексагидрооксазола[3,2-*a*]пиридинона **25i**, что может быть обусловлено предпочтительным образованием термодинамически выгодного пятичленного цикла по сравнению с шестичленным. В реакции с 2-(метиламино)этанолом **24e** возможно образование только циклогексенона **10v**, так как в этом случае атом азота не имеет возможности выступать в роли узлового центра в бицикле.



Условия: i. 1,4-диоксан, 25 °С; ii. безв. EtOH, 25 °С; iii. безв. EtOH, цеолиты, 25 °С.

Схема 12

Показано, что альдоли **4** являются интермедиатами в образовании как бициклов **25**, так и циклогексенонов **10**, **14** (Схема 13), поскольку из аминоэтанола **24a** и альдоля **4a** получены гетероциклы **25a^{цис}**, **25a^{транс}**, а из этилзамещенного альдоля **4b** – оксазола[3,2-*a*]пиридин-5-он **25b^{транс}** и циклогексенон **14k**.



4, 25: R¹ = H (**a**), Me (**b**).

Условия: i. безв. EtOH, цеолиты, 25 °С.

Схема 13

Диастереомерное строение оксазола(азино)пиридинонов **25a–i**, **26a–f** установлено с помощью спектроскопии ЯМР. Относительную конфигурацию заместителей в стереоцентрах определяли гомоядерными 2D ¹H-¹H NOESY экспериментами, согласно которым в *транс*-

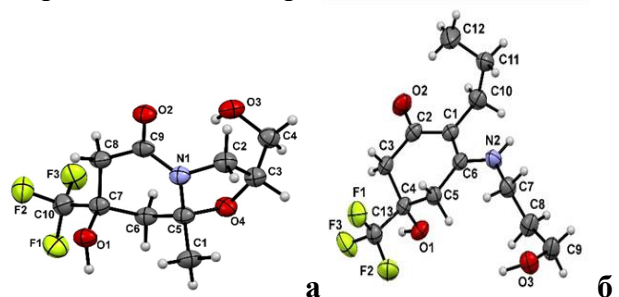


Рисунок 4 – Общий вид молекул соединений **25i^{транс,транс}** (**a**) и **14m** (**б**) по данным РСА

изомерах **25** и **26** между протоном ОН-группы и протонами заместителя при узловом атоме углерода присутствует кросс-пик, подтверждающий *транс*-расположение ОН-группы и кислорода оксазинового цикла. В спектрах *цис*-изомеров **25** кросс-пик (ОН, R) отсутствует, относительная конфигурация установлена на основании совокупности других корреляций ЯЭО. Для соединений **25i^{транс,транс}** и **14m** выполнен РСА (Рис. 4а,б).

2.2 Мультикомпонентные реакции трифторацетоуксусного эфира и циклокетонов с моно- и динуклеофилами

Следующий цикл работ посвящен решению второй задачи по изучению трехкомпонентных реакций ТФАУЭ **1a** и нуклеофилов с использованием вместо метилкетонов **2** циклокетонов **27** (циклопентанона **27a** и циклогексанона **27b**) как нового метода синтеза полициклических производных пиридона. Особую перспективность имеет синтез хинолоновых производных, широко востребованных в медицинской химии.

2.2.1 Мультикомпонентные реакции трифторацетоуксусного эфира и циклокетонов с аммиаком и моноаминами: синтез тетрагидроциклопента[*b*]пиридин-2-онов и тетрагидрохинолин-2-онов

Сначала исследована реакция ТФАУЭ **1a**, циклопентанона **27a** и аммиака **3a,b** в 1,4-диоксане (Схема 14), как наиболее успешном растворителе в реакциях с метилкетонами **2**. Применение водного раствора аммиака **3a**, как и в превращениях с нециклическими кетонами **2** (Схема 1), было неэффективным, так как анализ ГХ-МС после 14-дневного перемешивания при комнатной температуре показал образование альдоля **28a** ($M=268$) как основного продукта, который нам удалось выделить. Тетрагидроциклопента[*b*]пиридин-2-он **30a** из этой реакции был получен только после 30-дневного перемешивания. Более результативным синтез бицикла **30a** был при использовании ацетата аммония **3b** и триэтиламина в 1,4-диоксане при 60 °С, помимо этого зафиксировано присутствие небольшого количества его предшественника – гексагидроциклопента[*b*]пиридин-2-она **29a** ($M=221$). Введение альдоля **28a** в циклизацию с ацетатом аммония **3b** в этих условиях также позволило получить гетероцикл **30a**.

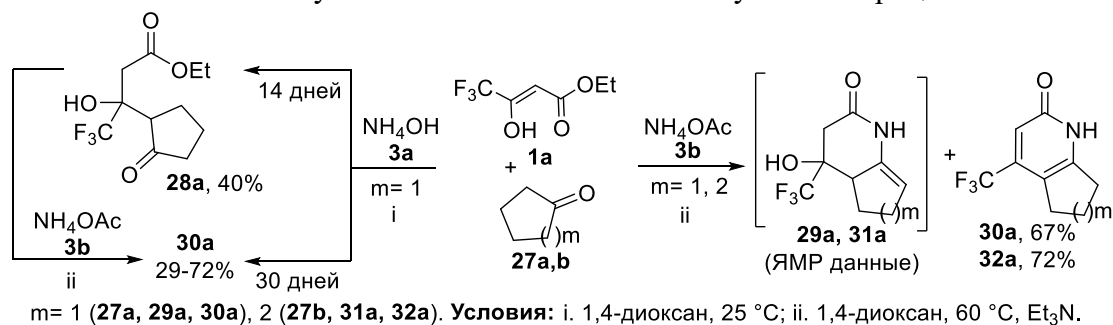
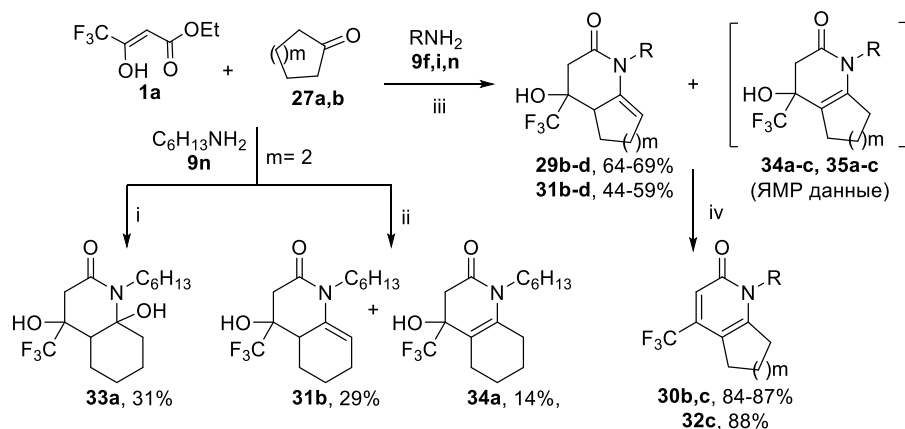


Схема 14

Реакция ТФАУЭ **1a**, циклогексанона **27b** и ацетата аммония **3b** в выбранных условиях привела к образованию целевого тетрагидрохинолин-2-она **32a** с хорошим выходом (Схема 14), при этом с помощью спектроскопии ЯМР ¹⁹F и ГХ-МС зафиксировано небольшое количество промежуточного гексагидрохинолин-2-она **31a** ($M=235$), который не смогли выделить, также как и аналог **29a**.

Для проведения трехкомпонентных реакций с первичными аминами подбор оптимальных условий выполнен на примере превращений ТФАУЭ **1a** и циклогексанона **27b** с гексиламином **9n**. При этом в 1,4-диоксане при комнатной температуре был выделен 4,8a-дигидрооктагидрохинолин-2-он **33a**, а при нагревании в 1,4-диоксане с AcOH – изомерные гексагидрохинолин-2-оны **31b** и **34a**. Для синтеза основного изомера **31b** наиболее продуктивным оказалось нагревание в 1,4-диоксане при 60 °С с Et₃N с предварительным переводом амина **9n** в ацетат. Эти условия выбраны в качестве оптимальных для других циклизаций ТФАУЭ **1a** с циклокетонами **27a,b** и моноаминами **9f,i,n**, в результате которых получены *N*-замещенные гексагидроциклопента[*b*]пиридин-2-оны **29b-d** и гексагидрохинолин-2-оны **31c,d** (Схема 15). По данным спектроскопии ЯМР ¹⁹F в реакциях с моноаминами **9f,i,n** присутствовали минорные бициклы **34b,c**, **35a-c**, схожие по структуре с охарактеризованным гексагидрохинолоном **34a**, но выделить их не удалось. Циклопента[*b*]пиридин-2-оны **29c,d** и октагидрохинолин-2-он **31c** легко дегидратировались под действием смеси тионилхлорида и пиридина в хлороформе при комнатной температуре в тетрагидроциклопента[*b*]пиридин-2-оны **30b,c** и тетрагидрохинолин-2-он **32c**.



27: m = 1 (a), 2 (b). 9: R = Bn (f), furfuryl (i), C_6H_{13} (n). m = 1, R = C_6H_{13} (29b, 35a), Bn (29c, 30b, 35b), furfuryl (29d, 30c, 35c). m = 2, R = Bn (31c, 32c, 34b), furfuryl (31d, 34c).

Условия: i. 1,4-диоксан, 25 °С; ii. 1,4-диоксан, AcOH, 60 °С; iii. 1,4-диоксан, AcOH, Et_3N , 60 °С; iv: SOCl_2/Py (3 экв.), CHCl_3 , 25 °С.

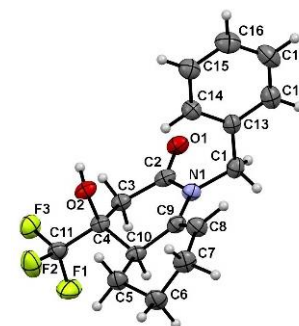


Рисунок 5 – Общий вид молекулы соединения **31c** по данным РСА

Схема 15

Для гексагидрохинолона **31c** выполнен РСА, подтвердивший его строение (Рис. 5).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **29b-d** (**31b-d**) характеристичными являются сигналы метиленовых протонов Н3 (два д., $\delta \sim 2.56-2.72, 2.78-3.04$ м.д.), метинового протона Н7(8) (м., $\delta \sim 4.92-5.44$ м.д.) и протона ОН-группы (с., $\delta \sim 6.26-6.53$ м.д.). Их спектры ЯМР ^{13}C содержат квартетный сигнал ($\delta \sim 69.7-71.6$ м.д.) sp^3 -гибридизованного атома С4, связанного с CF_3 -группой, синглетный сигнал которой в спектрах ЯМР ^{19}F находится для **29b-d** в области $\delta \sim 83.25-83.36$ м.д. и для **31b-d** – при $\delta \sim 85.81-85.97$ м.д. Резонирование атомов фтора CF_3 -групп невыделенных NH-гетероциклов **29a** ($\delta \sim 83.16$ м.д.) и **31a** ($\delta \sim 85.83$ м.д.) в тех же областях позволяет приписать им аналогичное строение.

Спектры ЯМР ^1H бициклов **30a-c** и **32a,c** характеризуются присутствием сигналов метинового протона Н3 (с., $\delta \sim 6.45-6.80$ м.д.) и метиленовых протонов циклоалканового фрагмента (м., $\delta \sim 1.59-3.11$ м.д.). В спектрах ЯМР ^{13}C сигнал атома С4 смещается в более слабое поле (кв., $\delta \sim 137.0-139.9$ м.д.) по сравнению с ОН-производными **29b-d**, **31b-d**. Синглетный сигнал CF_3 -группы регистрируется для циклопента[*b*]пиридин-2-онов **30a-c** при $\delta \sim 97.26-97.39$ м.д. и для хинолин-2-онов **32a,c,d** при $\delta \sim 99.12-99.47$ м.д.

Характерной особенностью в спектре ЯМР ^1H гексагидрохинолона **34a** является отсутствие сигнала метинового протона Н8 и присутствие мультиплетных сигналов метиленовых протонов карбокольца (м., $\delta \sim 1.24-1.33$ м.д.). Близость областей резонирования атомов фтора CF_3 -групп гетероцикла **34a** ($\delta \sim 82.38$ м.д.) и невыделенных соединений **34b,c** ($\delta \sim 82.45-82.51$ м.д.) позволила приписать им такое же строение. В спектре ЯМР ^1H октагидрохинолин-2-она **33a** наряду с мультиплетными сигналами метиленовых протонов ($\delta \sim 1.24-1.38$ м.д.) присутствуют два синглетных сигнала ОН-групп при $\delta \sim 5.37$ и 6.88 м.д.

2.2.2 Мультикомпонентные реакции трифторацетоуксусного эфира и циклокетонов с 1,2- и 1,3-диаминами и 1,2- и 1,3-аминоспиртами

Использование циклокетонов **27a,b** в трехкомпонентных реакциях ТФАУЭ **1a** с 1,2- и 1,3-диаминами **16a,b**, **20** и 1,2- и 1,3-аминоспиртами **24a,b** создает возможность для получения три- и тетрациклических пиридонов, являющихся гетероаналогами алкалоидов, выделенных из морских асцидий, наиболее известные из которых лепадиформин и фасикуларин обладают выраженной противоопухолевой активностью. Отметим, что большинство из предлагаемых к получению три- и тетрациклических структур ранее не были известны.

Для реакции ТФАУЭ **1a** и циклопентанона **27a** с этилендиамином **16a** были подобраны оптимальные условия, которыми оказался микроволновый синтез в 1,4-диоксане при 60 °С. При этом получена смесь *транс,цис*- и *цис,транс*-диастереомеров октагидроциклопента[*b*]имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-она **36** с преобладанием *транс,цис*-изомера (Схема 16). В отличие от реакции циклопентанона **27a**, аналогичная циклизация с циклогексаноном **27b** приводила только к одному *цис,цис*-диастереомеру октагидроимидазо[2,1-*j*]хинолин-5-она **37**.

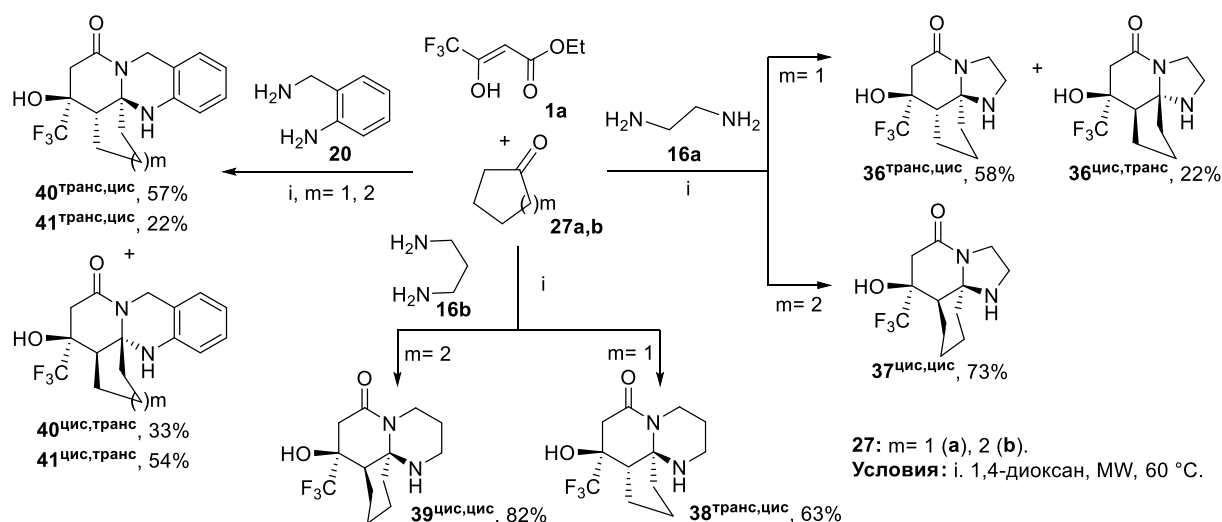


Схема 16

В реакции 1,3-диаминопропана **16b** с ТФАУЭ **1a** и циклокетоном **27a,b** наблюдались примерно те же тенденции, что и в превращениях с этилендиамином **16a**: из реакции с циклопентаном **27a** выделен цикlopenta[2,3]пиридо[1,2-*a*]пиримидинон **38** *транс,цис*, а с циклогексаном **27b** – декагидропиримидо[2,1-*j*]хинолинон **39** *цис,цис* (Схема 16). Циклизация 2-(аминометил)анилина **20** с циклокетоном **27a,b** и эфиром **1a** приводила в каждом случае к смеси диастереомеров октагидроциклопента[2,3]пиридо[2,1-*b*]хиназолинов **40** *транс,цис*, **40** *цис,транс* и октагидрохинолино[8*a*,1-*b*]хиназолинов **41** *транс,цис*, **41** *цис,транс*.

Для синтеза оксациклических производных в изучаемые реакции были введены аминокислоты **24a,b**. Варьирование условий взаимодействия ТФАУЭ **1a** с циклопентаном **27a** и аминокислотой **24a** показало, что в отличие от циклизаций с диаминами **16a,b**, **20** реакция аминокислоты **24a** независимо от условий приводит к более сложной смеси продуктов. Помимо целевых *транс,цис*- и *цис,транс*-диастереомеров октагидроциклопента[*b*]-оксазоло[3,2-*a*]пиридин-5-она **42** выделены бициклические гексагидроциклопента[*b*]-пиридин-2-он **29e** и тетрагидроциклопента[*b*]пиридин-2-он **30d** (Схема 17). При этом трициклы **42** *транс,цис* и **42** *цис,транс* с большими выходами были получены в дихлорэтаноле с 4-ДМАП (4-диметиламинопиридин) после 30-дневного выдерживания при комнатной температуре, а бициклы **29e**, **30d** в той же системе, но при нагревании в микроволновом реакторе в течение 5 часов. Эти условия были применены и для других аналогичных реакций.

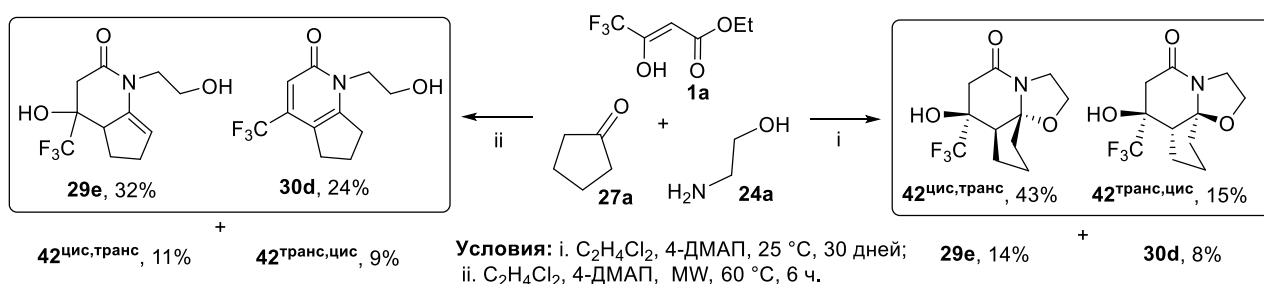


Схема 17

Реакция ТФАУЭ **1a** с циклогексаном **27b** и аминокислотой **24a** в мягких условиях приводила к *цис,транс*- и *транс,цис*-диастереомерам октагидрооксазоло[2,3-*j*]хинолона **43** с преимущественным образованием **43** *цис,транс* (Схема 18). В микроволновом реакторе помимо трициклов **43** формировался и бицикл **33b**, а присутствие дегидратированного производного **32d** отмечено только с помощью инструментальных методов.

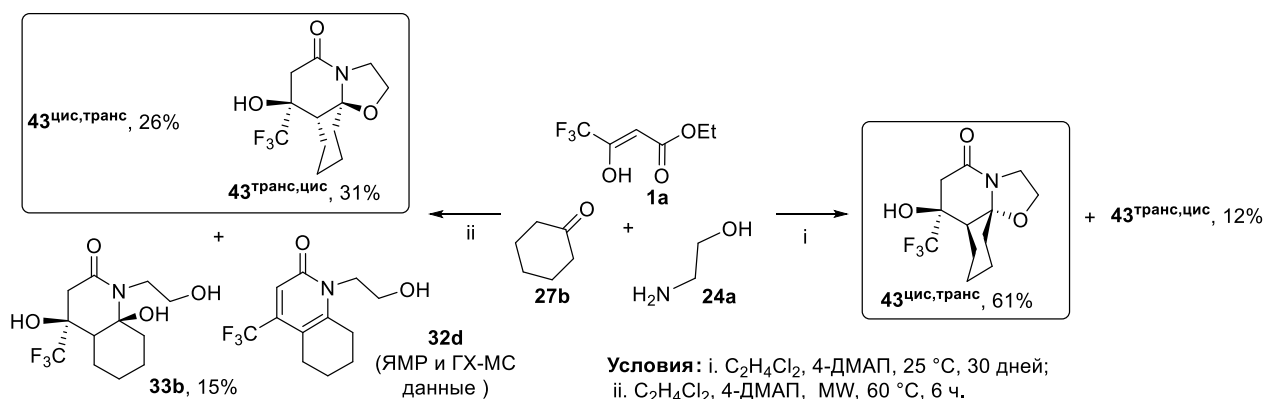


Схема 18

Циклизацией ТФАУЭ **1a** с циклопентаном **27a** и аминопропанолом **24b** при комнатной температуре получены октагидроциклопента[2,3]пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазин-6-он **44^{цис,транс}** в качестве основного продукта и бициклы **29f** и **30e** как минорные (Схема 19). Нагревание реакции в микроволновом реакторе способствовало формированию изомерного трицикла **44^{транс,цис}** и гексагидроциклопента[*b*]пиридона **29f** примерно в равных соотношениях, а гетероцикл **44^{цис,транс}** и тетрагидроциклопента[*b*]пиридон **30e** получены в небольших количествах.

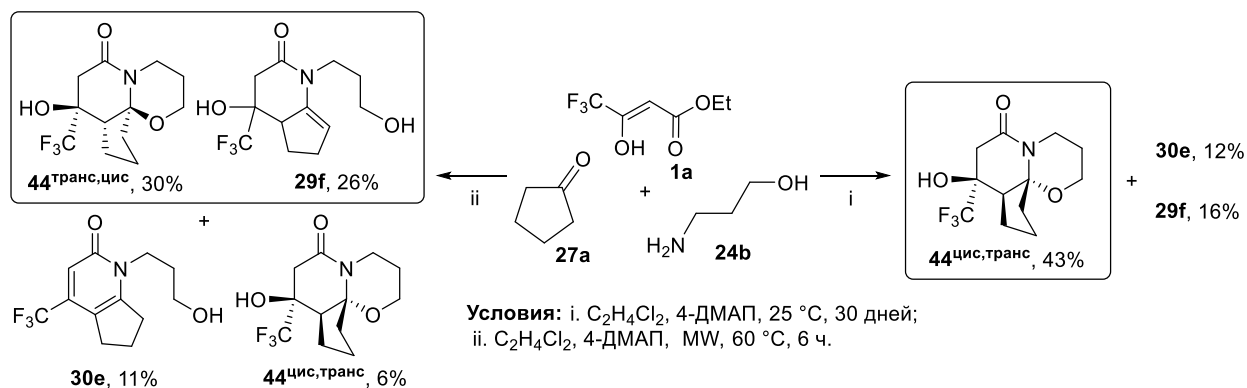


Схема 19

В реакции аминопропанола **24b** с ТФАУЭ **1a** и циклогексаном **27b** в мягких условиях получены октагидрооксазино[2,3-*j*]хинолин-6-он **45^{цис,транс}** как основной продукт и октагидрохинолин-2-он **33c** как минорный (Схема 20). При нагревании реакции бицикл **33c** стал основным, а в качестве побочного продукта образовывался этил-4,4,4-трифтор-3-[(3-гидроксипропил)амино]бут-2-еноат **46** без участия циклокетонной компоненты.

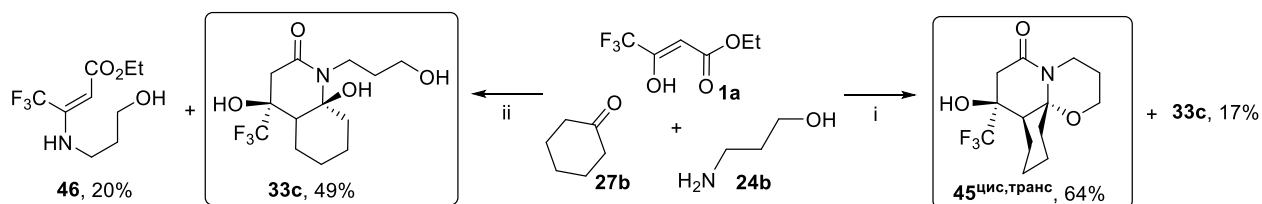


Схема 20

Для выявления пути образования дегидратированных бициклов **30d,e**, трициклы **42** и **44** кипятили в 20%-ной серной кислоте, в результате выделены циклопента[*b*]пиридоны **30d,e** (Схема 21). Очевидно, что ароматизация пиридонового кольца сопровождается раскрытием оксацикла.

Образования бициклических продуктов в реакциях получения азотсодержащих трициклов не наблюдалось. Однако оказалось, что азагетероциклы **36**, **37** способны претерпевать дегидратацию и раскрытие имидазольного цикла по связи С-*N* при кипячении в толуоле с *n*-толуолсульфокислотой, давая соли бициклов **47** и **48** (Схема 21).

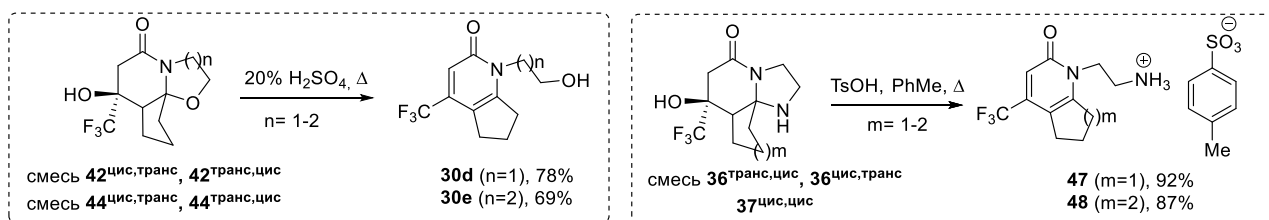


Схема 21

Стереоконфигурация азагетероциклов **36**, **38**, **40**, **41** определена на основании данных 2D ^1H - ^1H NOESY по корреляциям ЯЭО между мостиковым протоном при C7a(8a) и протонами NH- и OH-групп. Сравнение данных NOESY и PCA позволило отметить характерные особенности в спектрах ЯМР ^1H изомерных оксазациклов **36**–**45**. Обнаружено, что разница химических сдвигов (неэквивалентность) диастереотопных протонов метиленовой группы в α -положении карбонила $\Delta_{ea} = \delta_{eq} - \delta_{ax}$ заметно выше по абсолютной величине в случае *цис*-расположения NH- (O-) и OH-групп по сравнению с той же величиной для *транс*-аналогов. Структура соединений **41**_{транс,цис}, **41**_{цис,транс}, **33c** подтверждена PCA (Рис. ба–в).

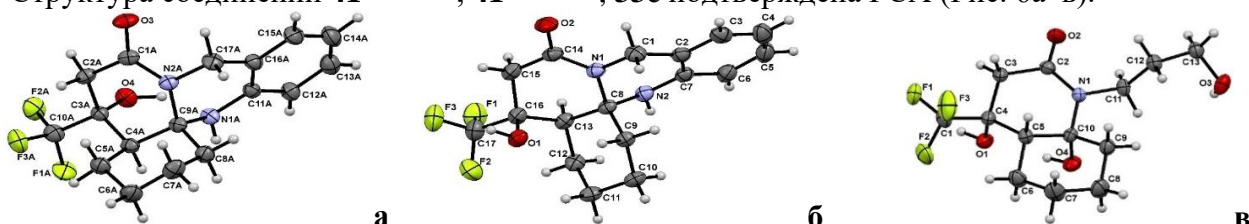


Рисунок 6 – Общий вид молекул соединений **41**_{транс,цис} (а), **41**_{цис,транс} (б), **33c** (в) по данным PCA

Таким образом, показано, что изучаемые трехкомпонентные реакции полифторалкил-3-оксоэфиров **1** с α -метилкетонами **2** и нуклеофилами **3**, **9**, **16**, **20**, **24** являются удобным методом синтеза 2-пиридонов и их карбо- и гетероаннелированных производных, а также циклогексенонов. Нами предложена общая схема для этих циклизаций (Схема 22), проходящих по альдольному механизму, так как в каждом случае зафиксировано образование альделей **X1** и **X2**, выделенных в ряде примеров как соединения **4a–d**, **28a**, и на основе которых в реакциях с нуклеофильными реагентами получены те же продукты, что и в трехкомпонентном синтезе.

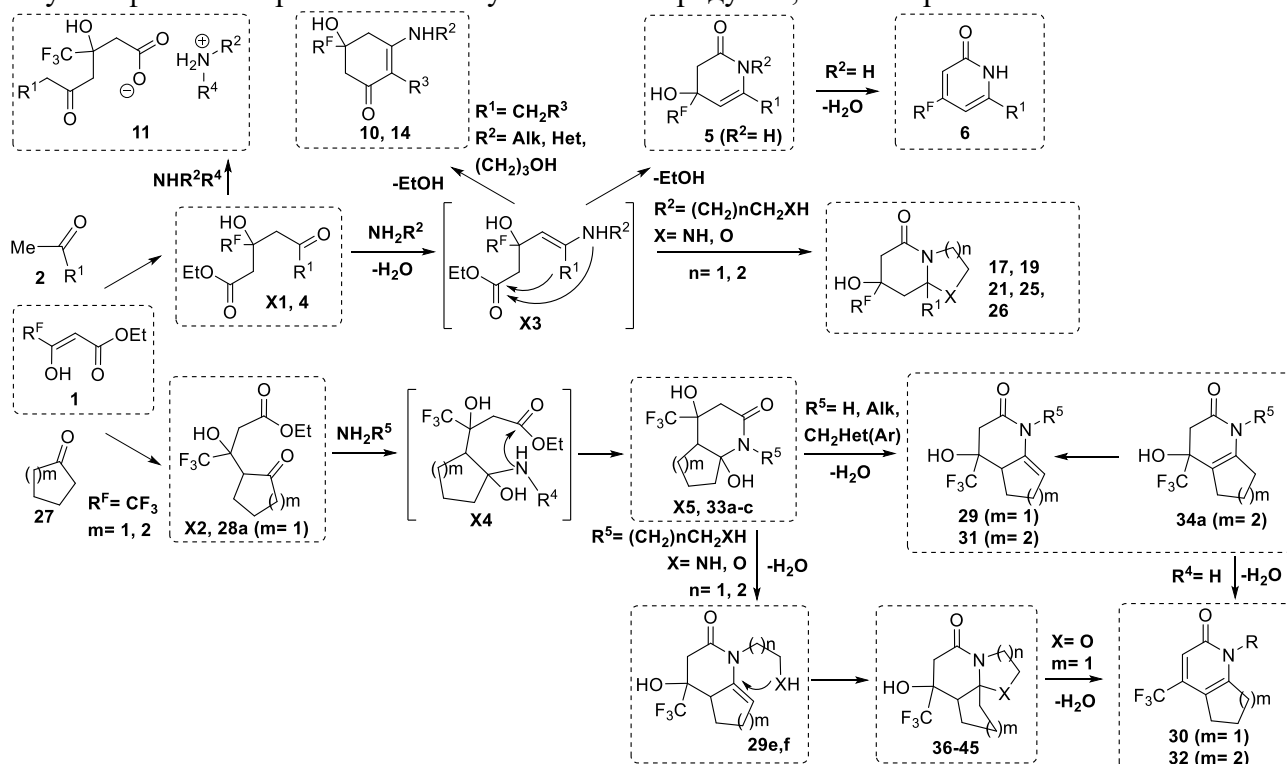


Схема 22

2.3 Мультикомпонентные реакции полифторалкил-3-оксоэфиров и альдегидов с 1,2- и 1,3-диаминми

Проверена возможность применения альдегидов (уксусный и пропионовый альдегиды **49a,b**) в качестве α -метилкарбонильной компоненты в циклизации с полифторалкил-3-оксоэфирами **1** и диаминами **16a,c**, **20** в синтезе гетероконденсированных пиридонов.

Оптимальные условия подобраны для реакции ТФАУЭ **1a** и этилендиамина **16a** с уксусным альдегидом **49a**. Наилучшим оказалось проведение реакции с двойным избытком ацетальдегида **49a** в 1,4-диоксане при комнатной температуре. При этом из реакции выделено два бицикла: гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-он **51a^{транс}** (Схема 23), образующийся за счет участия трифторацетильной и этоксикарбонильной групп ТФАУЭ **1a**, аналогично продуктам, полученным ранее в реакциях с метилкетонами **2**, и октагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин **52a^{цис,транс,цис}**, формирование которого происходило по трифторацетильной группе и *мезо*-положению ТФАУЭ **1a**, построенный с участием двух молекул ацетальдегида **49a**.

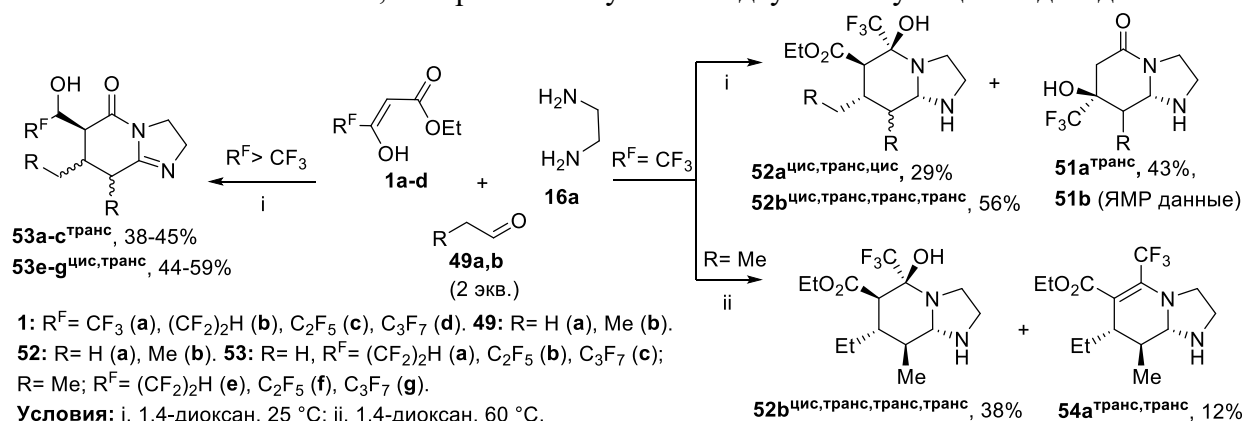


Схема 23

Далее оптимальные условия применяли на реакции полифторалкил-3-оксоэфиров **1b-d** и этилендиамина **16a** с 2 экв. уксусного альдегида **49a**. Оказалось, что при увеличении длины полифторалкильного заместителя в оксоэфирах **1b-d** формируются тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-оны **53a-c^{транс}**, содержащие гидроксиполифторалкильный заместитель (Схема 23). Формирование этих гетероциклов проходило по альтернативному пути с участием *мезо*-положения и этоксикарбонильного фрагмента оксоэфиров **1b-d**.

Реакции эфиров **1a-d** и этилендиамина **16a** с двукратным избытком пропионового альдегида **49b** протекали подобно превращениям с ацетальдегидом **49a**. При этом с ТФАУЭ **1a** формировался октагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин **52b^{цис,транс,транс,транс}**, а гетероцикл **51b** фиксировали только по ЯМР ¹⁹F спектрам. При нагревании реакции, наряду с соединением **52b^{цис,транс,транс,транс}** выделен продукт его дегидратации тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин **54a^{транс,транс}**. Циклизации с эфирами **1b-d** приводили к бициклам **53e-g^{цис,транс}** (Схема 23).

Очевидно, что участие двух эквивалентов альдегидов **49a,b** в формировании циклов **52** и **53** обусловлено их альдольно-кетоновой конденсацией в условиях реакции в соответствующие кетоновый и 2-метил-2-пентеновый альдегиды. Для подтверждения этого предположения, проведены трехкомпонентные реакции 3-оксоэфиров **1a-d,f** и этилендиамина **16a** с кетоновым альдегидом **50a**, и получены те же гетероциклы **52a^{цис,транс,цис}** и **53a-d^{цис}**, но с более высокими выходами (Схема 24).

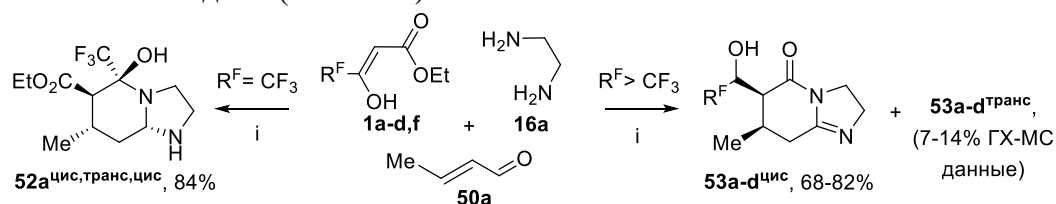


Схема 24

Сравнение спектральных данных продуктов **53a–c**, полученных в реакциях с ацетальдегидом **49a** и кротоновым альдегидом **50a** позволило нам отнести их к разным диастереомерам, и конкретно для соединений, выделенных из реакций с кротоновым альдегидом **50a** к *цис*-диастереомерам **53a–d^{цис}**. Также формировались диастереомеры **53a–d^{транс}**, но в небольшом количестве (7–14%), что не позволило их выделить.

Замена этилендиамина **16a** на 1,3-диаминопропан **16c** в реакции ТФАУЭ **1a** и 2 экв. ацетальдегида **49a** привела к продукту четырехкомпонентного взаимодействия по *мезо*-положению и этоксикарбонильному фрагменту оксоэфира **1a** – гексагидропиридо[1,2-*a*]-пиримидин-6-ону **55**, содержащего гидрокситрифторэтильную группу, в виде *транс*- и *цис*-изомеров (Схема 25). Кроме того, в отличие от реакций с 1,2-диамином **16a** была выделена внутренняя соль тетрагидропиримидина **56**.

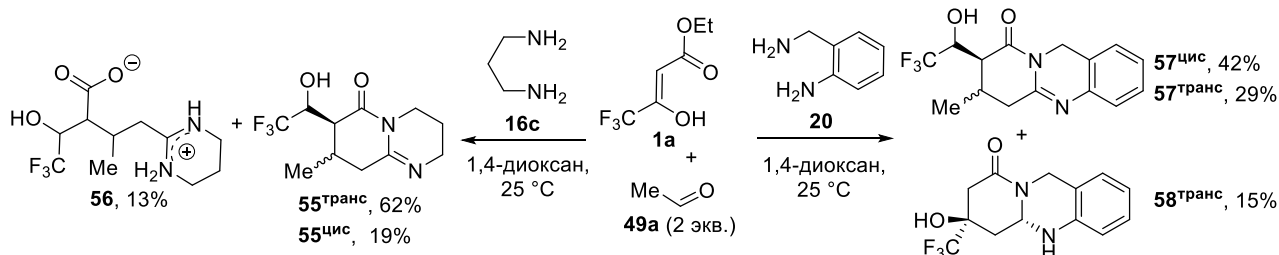
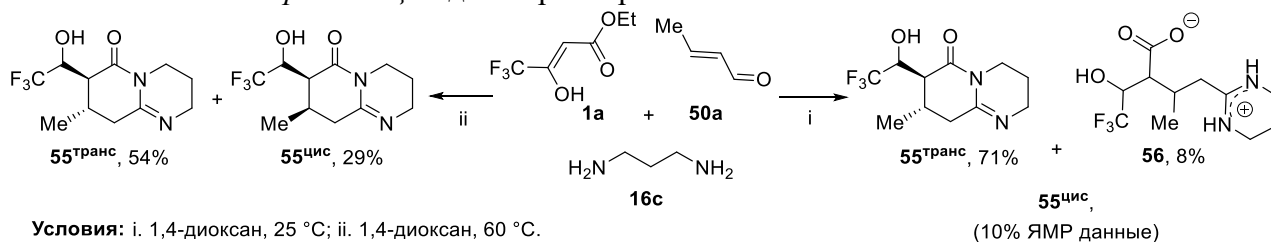


Схема 25

Аналогичная реакция ТФАУЭ **1a** и 2 экв. ацетальдегида **49a** с 2-(аминометил)анилином **20** проходит менее селективно с формированием *транс*- и *цис*-диастереомеров тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолинона **57**, имеющих фторспиртовый заместитель (Схема 25). Помимо этого, из реакции выделен продукт трехкомпонентной циклизации по дикарбонильному фрагменту эфира **1a** – гексагидропиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-он **58^{транс}**.

Циклизация ТФАУЭ **1a** и 1,3-диаминопропана **16c** с кротоновым альдегидом **50a** протекала подобно реакции с ацетальдегидом **49a** и приводила к преимущественному формированию пиридо[1,2-*a*]пиримидинона **55^{транс}** (Схема 26). *Цис*-диастереомер образовывался в небольшом количестве, что не позволило его выделить. Кроме того, в мягких условиях также формировалась внутренняя соль **56**, а при нагревании реакции продуктами становилась смесь *транс*- и *цис*-диастереомеров **55**.

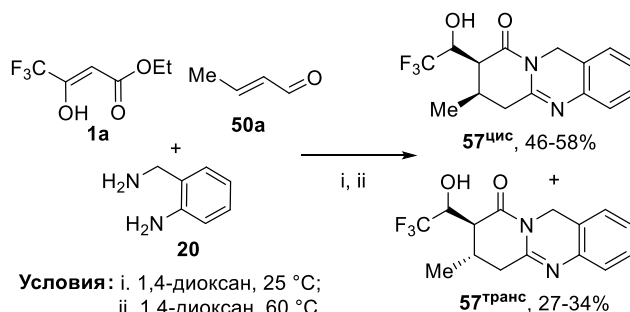


Условия: i. 1,4-диоксан, 25 °C; ii. 1,4-диоксан, 60 °C.

Схема 26

Замена 1,3-диаминопропана на 2-(аминометил)анилин **20** в реакции ТФАУЭ **1a** и кротонового альдегида **50a**, также как и с ацетальдегидом **49a**, приводила к образованию тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолинонов **57^{цис}** и **57^{транс}** (Схема 27).

Отметим, что при циклизации по этоксикарбонилметиленовому фрагменту происходит внутримолекулярный



Условия: i. 1,4-диоксан, 25 °C;
ii. 1,4-диоксан, 60 °C.

Схема 27

1,5-гидридный перенос водорода с СН-группы, связанной с донорным NH-фрагментом, на акцепторный карбонильный атом углерода полифторацильного фрагмента, вследствие чего в результирующих гетероциклах **53**, **55**, **57** присутствует полифторспиртовый заместитель.

Все диастереомеры выделены в индивидуальном виде. Относительную конфигурацию заместителей в стереоцентрах определяли на основании анализа констант спин-спинового взаимодействия J_{HH} и результатов экспериментов 2D ^1H - ^1H NOESY. Экваториальные или псевдоэкваториальные протоны метиленовых групп пиридинового цикла в соединениях **51–55**, **57**, **58** определены по дальним константам $^4J_{\text{HH}} = 3.0\text{--}4.0$ Гц, что характерно для W-расположения атомов. Аксиальные или псевдоаксиальные протоны установлены по значениям констант: $^3J_{\text{Нах,Нах}} = 9.0\text{--}12.0$ Гц. Для гетероциклов **53^{цис}**, **53^{транс}**, **55^{транс}**, **55^{цис}** и соли **56** выполнен РСА, подтвердивший их строение (Рис. 7а–д).

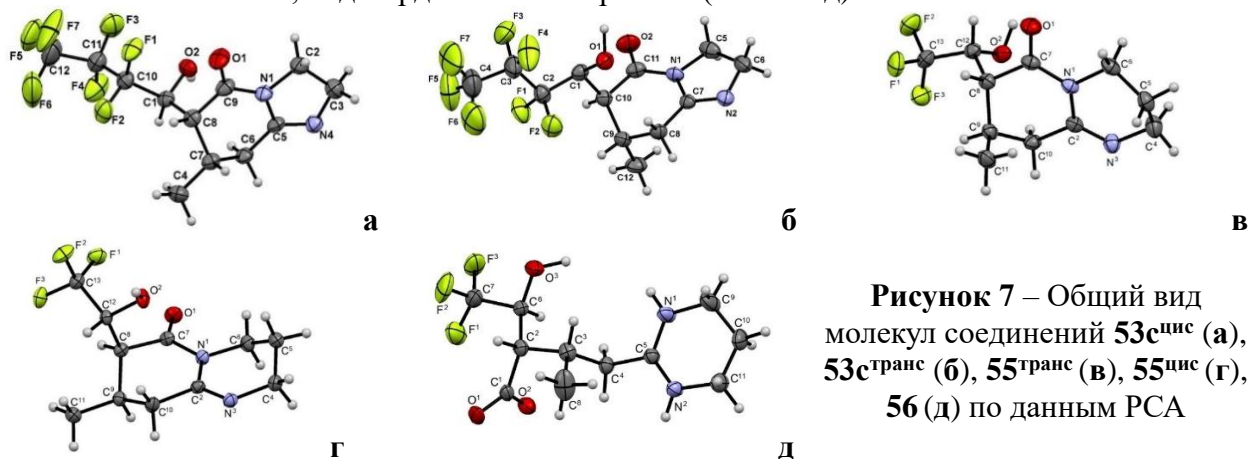


Рисунок 7 – Общий вид молекул соединений **53^{цис}** (а), **53^{транс}** (б), **55^{транс}** (в), **55^{цис}** (г), **56** (д) по данным РСА

Таким образом, реакции полифторалкил-3-оксоэфиров **1** и диаминов **16**, **20** с α -метиленальдегидами **49** являются новым методом синтеза гетероаннелированных пиридонов, маршрут формирования которых зависит от фторированного заместителя эфира **1** и типа диамина. В циклизациях по активированной метиленовой группе 3-оксоэфира **1**, альдегиды **49** сначала претерпевают альдольно-кетоновую конденсацию в α,β -непредельные альдегиды, что подтверждено введением кетонового альдегида **50а** в трехкомпонентные циклизации. Для циклизаций с альдегидами предложен енаминовый механизм, поскольку при попытке получить альдоль взаимодействием ТФАУЭ **1а** с ацетальдегидом **49а** был выделен ранее описанный 2,6-дигидрокси-2,6-ди(трифторметил)-3,5-диэтоксикарбонил-4-метилтетрагидропиран.

2.4 Биологическая активность синтезированных соединений

На основе аминофенолов, 2-пиридонов и их конденсированных производных созданы различные биоактивные агенты и лекарственные препараты, поэтому исследована анальгетическая, противовирусная, антимикотическая и антибактериальная активность для ряда полученных соединений. Самые активные вещества представлены в таблицах 1–4.

Таблица 1 – Оценка анальгетического действия

№ соед.	Увеличение латентного периода, %	
	1ч	2ч
6i	55 ^a	53 ^a
6l	75 ^c	53 ^a
30a	62 ^a	98 ^c
32a	58 ^a	76 ^a
38^{транс,цис}	57 ^c	53 ^b
43^{цис,транс}	84.4 ^b	50.3 ^a
Диклофенак	69.7±5.2	67.7±10.1

± SEM ^ap < 0.05, ^bp < 0.01, ^cp < 0.001

Анальгетическую активность оценивали в экспериментах *in vivo* с помощью теста «горячая пластина» на крысах SD в дозе 15 мг/кг. (Табл. 1).⁴ Латентные реакции регистрировали через 1 и 2 ч после внутрибрюшинного введения образца. Для сравнения использовали *диклофенак* в дозе 10 мг/кг. Эти опыты предваряла оценка острой токсичности тестируемых соединений на мышах линии CD-1. Найдено, что все исследованные вещества нетоксичны в дозе 150–300 мг/кг, поскольку выживаемость мышей через 14 дней после их введения составила 100%. В отличие от этого введение *диклофенака* в дозе 100 мг/кг приводило только к 66.7% выживаемости мышей.

⁴ Исследования выполнены группой к.х.н. О.П. Красных (ПНИПУ, г. Пермь).

Соединения **6a,c,f,i,l**, **30a**, **32a**, **36**^{транс,цис}, **37**^{цис,цис}, **38**^{транс,цис}, **40**^{цис,транс}, **42**^{транс,цис}, **43**^{цис,транс} в той или иной степени проявили антиноцицептивное действие. Наиболее высокий анальгетический эффект по сравнению с *диклофенаком* показал тетрагидроциклопента[*b*]-пиридин-2-он **30a** (98%) на 2-й час измерений. Высокую активность на 1-й час измерений проявили оксазоло[2,3-*j*]хинолин-5-он **43**^{цис,транс} и 6-(пиридин-4-ил)пиридон **6l** (84.4% и 75%, соответственно), однако, на 2-й час их активность уменьшилась до 50.3% и 53%.

Таблица 2 – Активность в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)⁵

№ соед.	Вирус гриппа А (клетки MDCK)		
	CC ₅₀ (мкмоль/л)	IC ₅₀ (мкмоль/л)	SI
19 ^{цис}	>1020	101±14	10
39 ^{цис,цис}	>1026	33±4	32
48	>694	51±6	14
51a ^{транс}	>1338	75	18
52a ^{цис,транс,цис}	>1013	85	12
Рибавирин	>2130	36±6	59

Соединения **39**^{цис,цис}, **48**, **51a**^{транс} показали значимую противогриппозную активность (IC₅₀ 33–75 мкмоль/л) на клеточной линии MDCK (Табл. 2), сравнимую с действием *рибавирина* (IC₅₀ 36 мкмоль/л). Наибольший индекс селективности найден для пиридино[2,1-*j*]хинолин-6-она **39**^{цис,цис} (SI=32).

Противоопухолевое действие соединений оценивали *in vitro* на культурах клеток карциномы легкого человека A549 и эпидермоидной карциномы гортани человека Нер-2. Для сравнения использовали *камптотецин* (Табл. 3).⁶

Таблица 3 – Цитотоксичность (CC₅₀, мкмоль/л) к опухолевым клеткам

№ соед.	культуры клеток А549	культуры клеток Нер-2
6j	2328	501
41 ^{цис,транс}	536	527
48	608	657
Камптотецин	436	416

Установлено, что тестируемые соединения малотоксичны на исследованных типах опухолей. Только соединения **41**^{цис,транс} и **48** проявили противоопухолевое действие, сравнимое с активностью *камптотецина*. Пиридон **6j** показал способность подавлять рост клеток Нер-2.

При оценке антибактериального действия соединений *in vitro* в отношении грамотрицательных бактерий *N. gonorrhoeae* найдено, что пиридоны **6b** и **6c** проявляют высокую активность при МИК 1.9–7.8 мкг/мл, превышающую действие *спектиномицина* (МИК 15.6 мкг/мл). Исследование противогрибковой активности показало, что 3-амино-5-трифторметилфенолы **15b,e** обладают ингибирующим действием по отношению к пяти штаммам патогенных грибов-дерматофитов при МИК 6.25–25 мкг/мл (Табл. 4) на уровне и выше препарата сравнения *флуконазол*.

Таблица 4 – Антимикотическая активность (МИК, мкг/мл)⁷

№ соед.	Штаммы грибов-дерматофитов				
	<i>T. rubrum</i>	<i>T. gypseum</i>	<i>T. tonsurans</i>	<i>T. violaceum</i>	<i>E. floccosum</i>
15b	12.5	25	12.5	12.5	12.5
15e	6.25	12.5	12.5	12.5	12.5
Флуконазол	6.25	12.5	>100	100	3.12

Таким образом, выполненные исследования показывают перспективность поиска биоактивных агентов в ряду синтезированных соединений.

Заключение

В результате проведенных исследований разработан новый простой мультикомпонентный синтетический подход, основанный на автокатализируемой

⁵ Исследования группы д.б.н. В.В. Зарубаева (ФБУН НИИЭМ им. Пастера, г. Санкт-Петербург).

⁶ Исследования группы к.б.н. А.А. Штро (НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, г. Санкт-Петербург).

⁷ Исследования к.б.н. Н.А. Герасимовой и д.м.н. Н.П. Евстигнеевой (УрНИИДВиИ, г. Екатеринбург)

однореакторной циклизации полифторалкил-3-оксоэфиров с α -метилкарбонильными соединениями и аминами, позволяющий получать широкий ряд полифторалкилсодержащих шестичленных карбоциклов и разнообразных производных 2-пиридола. В большинстве случаев циклизации проходят с образованием диастереомерных продуктов, которые были выделены и охарактеризованы с применением методов спектроскопии ЯМР и РСА.

1. Показано, что трехкомпонентные реакции с α -метилкетонами характерны только для фторсодержащих 3-оксоэфиров, которые способны присоединять такие кетоны по полифторацильной группе с генерированием гидроксикетозэфиров как ключевых интермедиатов, вступающих далее во взаимодействие с аминами с участием сложноэфирного фрагмента. Найдено, что реакции полифторалкил-3-оксоэфиров и α -метилкетонов:

- с ацетатом аммония являются новым методом синтеза замещенных пиридонов с различными вариантами заместителей при С4, С5 и С6, среди которых обнаружены эффективные анальгетические, противоопухолевые и противогонорейные агенты;

- с моноаминами позволяют синтезировать в безводных условиях 3-алкил(гетерил)-амино-5-полифторалкилциклогекс-2-ен-1-оны с возможностью варьирования заместителей при С2, С3 и С5, а в присутствии воды – алкиламмониевые соли гидроксикетокарбоксилатов. Аминоциклогексеноны дегидратированы до 3-амино-5-трифторметилфенолов, проявивших антимикотическое действие;

- с 1,2- и 1,3-диаминами приводят к пиридолам, конденсированным с гексагидроимидазольным, октагидропиримидиновым или тетрагидрохиназолиновым циклом, среди которых выявлены противовирусные агенты. В отличие от этого диамины, имеющие в алкильной цепи более трех метиленовых групп, реагируют только с гидроксикетозэфирами как моноамины с образованием *бис*-циклогексенонов, связанных алифатическим линкером;

- с 1,2- и 1,3-аминоспиртами в зависимости от условий могут давать два типа продуктов: гексагидрооксазоло- и гексагидрооксазиноконденсированные пиридоны или циклогексеноны, функционализированные аминоспиртовым фрагментом.

2. Найдено, что замена метилкетонов на циклокетоны в циклизациях с трифторацетоуксусным эфиром и аминами создает возможность синтеза би-, три- и тетрациклических карбоаннелированных пиридонов, при этом:

- превращения с аммиаком и моноаминами являются новым способом получения производных циклопентапиридонов и хинолонов, среди которых найдены соединения с анальгезирующим, противогриппозным и противоопухолевым действием;

- реакциями с 1,2-, 1,3-диаминами и 1,2-, 1,3-аминоспиртами синтезировано десять различных типов полициклических пиридоновых производных, включая восемь ранее неизвестных структур. Использование различных динуклеофильных и циклокетонных реагентов позволяет варьировать гетероциклический и карбоциклический фрагменты. Превращения с аминоспиртами отличаются возможностью образования карбоаннелированных пиридонов с гидроксильным заместителем при атоме азота. В ряду синтезированных соединений найдены вещества с перспективными анальгетическими, противогриппозными и противоопухолевыми свойствами.

3. Установлено, что циклизации полифторалкил-3-оксоэфиров с α -метилальдегидами и 1,2- и 1,3-диаминами также приводят к замещенным окта-, гекса- и тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридинам, гексагидропиридо[1,2-*a*]пиримидинам и тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолинам. Однако для них характерны альтернативные пути циклообразования в отличие от превращений с α -метилкетонами, при этом найдено всего два случая аналогичных циклизаций с участием 1,3-дикарбонильного фрагмента. В большинстве других примеров образование гетероаннелированного пиридонового скелета проходит по *мезо*-положению и одной из карбонильных групп 3-оксоэфира в зависимости от его полифторалкильного заместителя. Показано, что такие циклизации являются четырехкомпонентными, так как α -метилальдегиды претерпевают альдольно-кетоновую конденсацию в α,β -непредельные альдегиды, что подтверждено введением кетонового

альдегида в трехкомпонентные циклизации с 3-оксоэфирами и диаминами. В ряду имидазо[1,2-*a*]пиридинов выявлены вещества обладающие противогриппозным действием.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Предложенный в работе подход, основанный на циклизации полифторалкил-3-оксоэфиров, α -метилкарбонильных соединений и аминов имеет большие перспективы и за счет варьирования всех трех компонент может служить основой для синтеза широкого ряда новых соединений. Выявленная биологическая активность послужит базой для дальнейшего поиска новых и эффективных лекарственных препаратов. Модификация синтезированных в работе гетероциклов и карбоциклов, путем введения фармакофорных групп, имеет перспективы развития с целью создания биоактивных молекул.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ:

1. **Куш С.О.** Многокомпонентные реакции трифторацетоуксусного эфира с карбонильными и нуклеофильными реагентами как перспективный инструмент органического синтеза / **С.О. Куш**, М.В. Горяева, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // Известия Академии наук. Серия химическая. 2023. Т. 72, № 1. С. 103–129. (1.69 п.л. / 0.43 п.л.) [**Kushch S.O.** Multicomponent reactions of ethyl trifluoroacetoacetate with carbonyl and nucleophilic reagents as a promising tool for organic synthesis / **S.O. Kushch**, M.V. Goryaeva, Ya.V. Burgart, V.I. Saloutin // Russian Chemical Bulletin. 2023. V. 72, Is. 1. Pp. 103–129. (1.69 п.л. / 0.43 п.л.) (WOS, Scopus)]
2. **Куш С.О.** Простой синтез 6-органил-4-(трифторметил)пиридин-2(1*H*)-онов и их полифторалкилсодержащих аналогов / **С.О. Куш**, М.В. Горяева, Я.В. Бургарт, Г.А. Триандафилова, К.О. Малышева, О.П. Красных, Н.А. Герасимова, Н.П. Евстигнеева, В.И. Салоутин // Известия Академии наук. Серия химическая. 2022. № 8. С. 1687–1700. (0.88 п.л. / 0.1 п.л.) [**Kushch S.O.** Facile synthesis of 6-organyl-4-(trifluoromethyl)pyridin-2(1*H*)-ones and their polyfluoroalkyl-containing analogs / **S.O. Kushch**, M.V. Goryaeva, Ya.V. Burgart, G.A. Triandafilova, K.O. Malysheva, O.P. Krasnykh, N.A. Gerasimova, N.P. Evstigneeva, V.I. Saloutin // Russian Chemical Bulletin. 2022. V. 71, Is. 8. Pp. 1687–1700. (0.88 п.л. / 0.1 п.л.) (WOS, Scopus)]
3. **Kushch S.O.** Multicomponent domino reactions for the synthesis of variable hydrogenated imidazo[1,2-*a*]pyridines / **S.O. Kushch**, M.V. Goryaeva, E.A. Surnina, Ya.V. Burgart, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess, P.A. Slepukhin, V.I. Saloutin // Asian Journal of Organic Chemistry. 2022. V. 11, Is. 2. e202100709. (0.5 п.л. / 0.06 п.л.) (WOS, Scopus)
4. Goryaeva, M.V. New heteroanalogues of tricyclic ascidian alkaloids: synthesis and biological activity / M.V. Goryaeva, **S.O. Kushch**, Ya.V. Burgart, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess, P.A. Slepukhin, G.A. Triandafilova, O.P. Krasnykh, E.I. Yakovleva, V.V. Zarubaev, E.O. Sinegubova, Ia.L. Esaulkova, A.A. Shtro, A.V. Galochkina, Yu.V. Nikolaeva, V.I. Saloutin // Organic and Biomolecular Chemistry. 2021. V. 19, Is. 45. Pp. 9925–9935. (0.69 п.л. / 0.07 п.л.) (WOS, Scopus).
5. Goryaeva, M.V. New multicomponent approach to polyfluoroalkylated pyrido[1,2-*a*]pyrimidine derivatives and *bis*-cyclohexenones / M.V. Goryaeva, **S.O. Kushch**, O.G. Khudina, Ya.V. Burgart, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess, P.A. Slepukhin, A.S. Volobueva, A.V. Slita, I.L. Esaulkova, M.A. Misiurina, V.V. Zarubaev, V.I. Saloutin // Journal of Fluorine Chemistry. 2021. V. 241. 109686. (0.81 п.л. / 0.08 п.л.) (WOS, Scopus).
6. Горяева, М.В. Особенности трехкомпонентной циклизации этил-4,4,4-трифторацетоацетата и 1,2-этандиаминов с 3-метилбутан-2-оном / М.В. Горяева, **С.О. Куш**, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // Известия Академии наук. Серия химическая. 2020. № 11. С. 2163–2166. (0.25 п.л. / 0.06 п.л.) [Goryaeva, M.V. Peculiarities of three-component cyclization of ethyl 4,4,4-trifluoroacetoacetate and 1,2-ethanediamines with 3-methylbutan-2-one / M.V. Goryaeva, **S.O. Kushch**, Ya.V. Burgart, V.I. Saloutin // Russian Chemical Bulletin. 2020. V. 69, Is. 11. Pp. 2163–2166. (0.25 п.л. / 0.06 п.л.) (WOS, Scopus)]
7. Saloutin, V.I. Competitive ways for three-component cyclization of polyfluoroalkyl-3-oxo esters, methyl ketones and amino alcohols / V.I. Saloutin, M.V. Goryaeva, **S.O. Kushch**, O.G.

Khudina, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess, P.A. Slepukhin, Ya.V. Burgart // Pure and Applied Chemistry. 2020. V. 92, Is. 8. Pp. 1265–1275. (0.69 п.л. / 0.08 п.л.) (WOS, Scopus).

8. Goryaeva, M.V. Autocatalyzed three-component cyclization of polyfluoroalkyl-3-oxo esters, methyl ketones and alkyl amines: a novel approach to 3-alkylamino-5-hydroxy-5-polyfluoroalkylcyclohex-2-en-1-ones / M.V. Goryaeva, **S.O. Kushch**, O.G. Khudina, Ya.V. Burgart, Yu.S. Kudyakova, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess, P.A. Slepukhin, L.Sh. Sadretdinova, N.P. Evstigneeva, N.A. Gerasimova, V.I. Saloutin // Organic and Biomolecular Chemistry. 2019. V. 17, Is. 17. Pp. 4273–4280. (0.5 п.л. / 0.04 п.л.) (WOS, Scopus).

Тезисы докладов конференций:

9. **Куш С.О.** Превращения полифторалкил-3-оксоэфиров, альдегидов и 1,3-диаминов в гетероаннелированные пиридины / С.О. Куш, Е.А. Сурнина, М.В. Горяева, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // VII Всероссийская конференция с международным участием «Техническая химия. От теории к практике», посвященная 50-летию академической науки на Урале (Пермь, 5–9 сент. 2022). С. 180. (0.06 п.л. / 0.01 п.л.)

10. **Куш С.О.** Синтез фторированных гетероаналогов асцидиевых алкалоидов / С.О. Куш, М.В. Горяева, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // V Международная научно-практическая конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 8–12 нояб. 2021). OR-26. (0.06 п.л. / 0.02 п.л.)

11. **Куш С.О.** Синтез имидазо[1,2-*a*]пиридинов на основе полифторалкил-3-оксоэфиров, альдегидов и этилендиамина / С.О. Куш, Е.А. Сурнина, М.В. Горяева, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Сочи, 8–11 окт. 2021). С. 54. (0.06 п.л. / 0.01 п.л.)

12. **Куш С.О.** Конкурентные пути трехкомпонентной циклизации полифторалкил-3-оксоэфиров, метилкетонов и аминоспиртов / С.О. Куш, М.В. Горяева, Я.В. Бургарт, О.Г. Худина, В.И. Салоутин // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 17–20 янв. 2020). С. 65. (0.06 п.л. / 0.02 п.л.)

13. **Куш С.О.** Новый трехкомпонентный подход к 3-алкиламино-5-гидрокси-5-полифторалкилциклогекс-2-ен-1-онам / С.О. Куш, М.В. Горяева, Я.В. Бургарт, О.Г. Худина, В.И. Салоутин // VIII Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 22–23 мая 2019). С. 23. (0.06 п.л. / 0.02 п.л.)